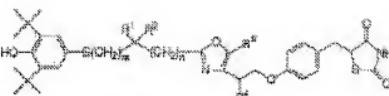
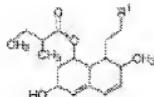


Abstract of JP 9071540 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a HMG-CoA reductase inhibitor and an insulin resistance improver, both useful for preventing or treating arteriosclerosis and/or xanthoma.

SOLUTION: This preventive/therapeutic agent is a combination of each at least one kind of a HMG-CoA reductase inhibitor of formula I ($R<1>$) is expressed by formula II, etc.) and an insulin resistance improver, e.g. a thiazolidinedione derivative of formula III ($R<1>$ and $R<2>$ are each H , a lower alkyl, acyl, aryl, heterocycle, etc.; $R<4>$ is H , OH , a lower alkyl, etc.; $R<5>$ is a lower alkyl; (m) is 0-2; (n) is 0-2). The HMG-CoA reductase inhibitor is selected pref. from pravastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, livastatin and atruvastatin, while the insulin resistance improver from thiazolidinedione compounds, oxazolidinedione compounds and oxathiadiazole compounds.



(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-71540

(43) 公開日 平成 9年(1997)3月18日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 45/06	ADX	A 61 K 45/06	ADX	
31/22	AED	31/22	AED	
31/365		31/365		
31/41	ADP	31/41	ADP	
31/42		31/42		

審査請求 未請求 請求項の数51 O.L (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-172137	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成 8年(1996)7月2日	(72) 発明者	辻田 代史雄 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平7-167291	(72) 発明者	梶越 大能 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平7(1995)7月3日	(72) 発明者	塙見 雅志 兵庫県神戸市西区桜が丘西町2-11-21
(33) 優先権主張国	日本 (JP)	(72) 発明者	伊藤 隆 兵庫県神戸市兵庫区淡川町10-23-1
		(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名)

(54) 【発明の名称】動脈硬化症予防および治療剤

(57) 【要約】

【課題】動脈硬化症を予防および/または治療する手段を提供する。

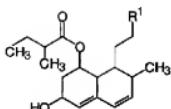
【解決手段】動脈硬化症および/または黄色腫の予防および/または治療のための、HMG-C_oA還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上の使用。

【特許請求の範囲】

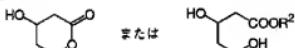
【請求項1】動脈硬化症および／または黄色腫の予防および／または治療のための、HMG-C₆A還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上との使用。

【請求項2】【請求項1】において、HMG-C₆A還元酵素阻害性物質が、式

【化1】

(式中、R¹ は

【化2】

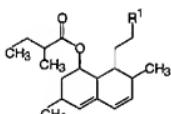


〔式中、R² は水素原子、C₁ - C₆ アルキル基または薬理上許容される基を示す。〕で示される物質である【請求項1】記載の使用。

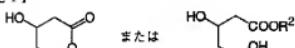
【請求項3】【請求項1】または【請求項2】において、HMG-C₆A還元酵素阻害性物質が、ソジウム-1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-6、8-テトラヒドロキシ-2-メチル-1-ナフタレンヘptaノエート（プラバスタチン）である【請求項1】または【請求項2】記載の使用。

【請求項4】【請求項1】において、HMG-C₆A還元酵素阻害性物質が、式

【化3】

(式中、R¹ は

【化4】



〔式中、R² は水素原子、C₁ - C₆ アルキル基または薬理上許容される基を示す。〕で示される物質である【請求項1】記載の使用。

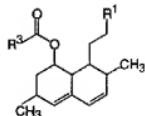
【請求項5】【請求項1】または【請求項4】において、HMG-C₆A還元酵素阻害性物質が、

6-(2-(1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-8-(2-メチルブチリオキシ)-2、6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ビラン-2-オン（シンバスタチン）である【請求項1】または【請求項6】記載の使用。

キシ-2H-ビラン-2-オン（ロバスタチン）である【請求項1】または【請求項4】記載の使用。

【請求項6】【請求項1】において、HMG-C₆A還元酵素阻害性物質が、式

【化5】

(式中、R¹ は

【化6】

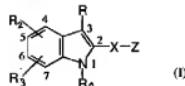


〔式中、R² は水素原子、C₁ - C₆ アルキル基または薬理上許容される基を示す。〕を示し、R² はC₁ - C₁₀ の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基（但し、2-ブチルを除く。）、C₈ - C₁₂ シクロアルキル基、C₂ - C₁₂ アルケニル基、C₂ F₅ で置換されたC₁ - C₁₂ アルキル基、フェニル基、ハロフェニル基、フェニルで置換されたC₁ - C₉ アルキル基、置換分かにハロ、C₁ - C₉ アルキルもしくはC₁ - C₉ アルコキシである置換フェニル-C₁ - C₉ アルキル基を示す。）で示される物質である【請求項1】記載の使用。

【請求項7】【請求項1】または【請求項6】において、HMG-C₆A還元酵素阻害性物質が、6-(2-(1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-8-(2-ジメチルブチリオキシ)-2、6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ビラン-2-オン（シンバスタチン）である【請求項1】または【請求項6】記載の使用。

【請求項8】【請求項1】において、HMG-C₆A還元酵素阻害性物質が、式

【化7】

(式中、R 及びR₁ の一つは

【化8】



であり、そして他は1級又は2級のC₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル或はフェニル-(CH₂)_n-

であり、但し

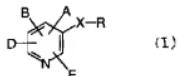
R_4 は水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ(ト-ブリトキシを除く)、トリフルオルメチル、フルオル、クロロ、フェノキシ又はベンジロキシであり、 R_5 は水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロロ、フェノキシ又はベンジロキシであり、 R_6 は水素、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、フルオル又はクロロであり、そして $m=1$ 、 2 は 3 である、但し、 R_4 及び R_5 の両者は R_4 が水素のとき水素でなければならず、 R_6 が水素のとき水素でなければならず、 R_4 及び R_5 の高々 1つがトリフルオルメチルであり、 R_4 及び R_5 の高々 1つがフェノキシであり、また R_4 及び R_5 の高々 1つがベンジロキシであり。

R₂ は水素、C₁ ~ 4 アルキル、C₃ ~ 5 シクロアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ(トーピトキシを除く)、トリフルオロアルメチル、フルオル、クロル、フェノキシはベンジロキシであり、R₃ は水素、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、トリフルオロアルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシである。但し、R₂ はR₁ が水素のとき水素でなければならず、R₂ 及びR₃ の高々1つがトリフルオロアルメチルであり、R₂ 及びR₃ の高々1つがフェノキシであり、またR₂ 及びR₃ の高々1つがベンジロキシであり、X₁は-(CH₂)_n 一又は-C=CH-CH-(n=0、1、2又は3)であり、Z₁は-C=CH(OH)-CH₂-C(OH)-(R₁)₂-CH₂-COOHであり、但しR₁ は水素又はC₁ ~ 3 アルキルである、の、逆離の酸形又は生理学的加水分解しうる且許計算しうるエステル形又はそのガクターン形又は塩形の化合物。)で示される物質である。
「請求項1」記載の使用。

【請求項9】【請求項1】または【請求項8】において、 $\text{HMG}-\text{C}_6\text{A}$ 遷元酵素阻害性物質が

シジウム 7-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル)-3、5-ジヒドロキシ-6-ヘプタノエート(フルバスタチン)である[請求項1]または[請求項8]記載の使用。

【請求項10】【請求項1】において、HMG-CoA還元酵素阻害性物質が、式
【化9】



式中Aはヘテロアリール「前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチ

オまたはアルコキシカルボニルによって、あるいは式一
 $NR_1 R_2$ (式中、 R_1 および R_2 は同一もしくは異なり、そしてアルキル、アリール、アルキルオキシ、アシル、アルキルスルホニルまたはアーリルスルホニルを意味する) の基によって、二または三置換ができる] を意味するか、あるいはアリール [前記アリールは同一もしくは異なるアルキル (前記アルキルはヒドロキシまたはアルコキシによって置換されていてもよい) によって、アルコキシ、アルキルオキシ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、ジアルキルカルバモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式一
 $NR_1 R_2$ (式中 R_1 および R_2 は前述の意味を有する) の基によって一一ないし五置換されていてもよい] を意味するか、あるいは

直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを意味し、

はシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル〔前記アルキルはハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式-NR₁R₂（式中、R₁およびR₂は同一もしくは異なり、そしてアルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルを意味する）の基によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルホニル、ヘテロアリール、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルコキシ、アラルキルチオまたはアラルキルスルホニル（ここでヘテロアリールおよび後に述べた置換基のアリールは同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアルキルスルホニルによって、二または三置換されることができる）によって置換されることができる〕を意味し、DおよびEは同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはCNまたはNO₂を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル〔前記アルキルはアジド、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式-NR₁R₂（式中、R₁およびR₂は前述の意味を有する）によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、

ジアルキルスルファモイル、ヘテロアリール、アリー^ル、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニ^ル、アラルキルオキシ、アラルキルチオまたはアラルキ^ルスルホニ^ル（ここでヘテロアリールおよびアリール基は同一もしくは異なるハコゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアルキルスルホニ^ルによって一、二または三置換されることができる）によって置換されることができる】を意味するか、あるいはヘテロアリール【前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハコゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキ^ルスルホニ^ル、アリー^ル、アリールオキシ、アリールチ^オ、アリールスルホニ^ル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオまたはアルコキシカルボニルによって、あるいは式-NR¹R²（式中、R¹およびR²は前述の意味を有する）の基によって一、二または三置換されることができる】を意味するか、あるいはアリール【前記アリールは同一もしくは異なるアルキル（前記アルキルはヒドロキシルまたはアルコキシによって置換されていてもよい）によって、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニ^ル、アリー^ル、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニ^ル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニ^ル、ハコゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式-NR¹R²（式中、R¹およびR²は前述の意味を有する）の基によって一ないし五置換されることができる】を意味するか、あるいは式-NR³R⁴、-COR⁵または-⁶CR¹¹R¹²-Yを意味し、ここで、

R³およびR⁴は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはアルキル、アリールまたはアラルキ^ルを意味するか、あるいは式-COR⁶または-SO₂R⁷の基を意味するか、あるいはR³およびR⁴は一緒になってアルキリデン鎖を形成し、前記アルキリデン鎖はN、O、Sおよび/またはN-アーリル、N-アリール、N-カルバモイルまたはN-アルコキシカルボニルによって中断されることができ、

R⁵は水素を意味するか、あるいは基-NHR⁸を意味するか、あるいはアルコキシを意味するか、あるいはアルキル、アリー^ル、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシまたはヘテロアリール（前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハコゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味し、

R⁶はシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル

（前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはアルコキシカルボニルによって置換される能够である）を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換される能够である）を意味し、そしてR⁷は水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル（前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによって置換されていてもよい）を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換される能够である）を意味し、

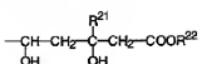
R⁸は水素、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、トリメチルシリルアルコキシ、アリールオキシまたはアラルコキシを意味するか、あるいは式-NR⁹R¹⁰（式中、R⁹およびR¹⁰は同一もしくは異なり、そして水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを意味する）の基を意味するか、あるいはビコリジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリンまたはビペラジンからなる系列からの置換されていてもよい複素環式基（前記複素環式基は巣素原子を介して結合している）を意味し、そしてR¹¹およびR¹²は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはアルキル（前記アルキルはヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシまたはアルコキシカルボニルを意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはR¹¹およびR¹²は一緒になって6個までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和の炭素環式環または複素環式環を形成し、そしてYは式-NR¹³R¹⁴、-COR¹⁵、-S-R¹⁶、-SO-R¹⁶、-SO₂-R¹⁶、-OR¹⁷または-N₂を意味し、ここでR¹³およびR¹⁴は同一もしくは異なり、そして水素、アルキル、アリールまたはアラルキル（ここでアリール基はハロゲン、シアノ、アルキル、アルコキシまたはトリフルオロメチルで置換される能够である）を意味するか、あるいは式-COR¹⁵または-SO₂R¹⁶の基を意味するか、あるいはR¹³およびR¹⁴は一緒になってアルキレン鎖（前記アルキレン鎖はN、O、Sおよび/またはN-アーリル、N-アリール、N-アラルキル、N-カルバモイルまたはN-アルコキシカルボニルによって中断される能够である）を形成し、

R¹⁵は水素を意味するか、あるいは基-NR¹⁸R¹⁹を意味するか、あるいはアルキルまたはアルコキシを意味するか、あるいはアリール、アリールオキシ、アラル

ル、アラルコキシまたはヘテロアリール（ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味し、

R¹⁶はシクロアルキルを意味するか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル（前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはアルコキシカルボニルによって置換されることができる）を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味するか、あるいはメチルシリルまたはジメチルエチルシリルを意味するか、あるいは基-NR⁹ R¹⁶（ここでR⁹およびR¹⁶は前述の意味を有する）を意味し、

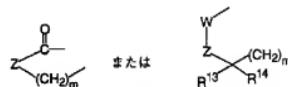
R¹⁷は水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル「前記アルキルはハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルカルボニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式-NR¹ R²（ここでR¹およびR²は前述の意味を有する）によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、ヘテロアリール、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルコキシ、アラルキルチオまたはアラルキルスルホニル（ここでヘテロアリールおよびアリール基は同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオまたはアルコキシカルボニルによって、あるいは式-NR¹ R²（ここでR¹およびR²は前述の意味を有する）によって一、二または三置換されることができる）によって置換されることができる】を意味するか、あるいはヘテロアリール「前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオロメチルチオまたはアルコキシカルボニルによって、あるいは式-NR¹ R²（ここでR¹およびR²は前述の意味を有する）によって一、二または三置換されることができる」を意味し、



を意味し、ここでR²¹は水素またはアルキルを意味し、

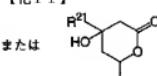
る】を意味するか、あるいはアリール「前記アリールは同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式-NR¹ R²（ここでR¹およびR²は前述の意味を有する）によって一ないし五置換されることができる】を意味するか、あるいは2-,5-ジオキソ-1-ヒドロピリルを意味するか、あるいはテトラヒドロピラニルを意味するか、あるいはトリアルキルシリルを意味するか、あるいは基-C(=O)R¹⁸（ここでR¹⁸は前述の意味を有する）を意味し、そしてR¹⁹およびR²⁰は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル（前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによって置換されていてもよい）を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味し、あるいはDおよびEは一緒になって式

【化10】



の基を意味し、そして環を形成し、ここでWは式C=Oまたは-C(=O)OHを意味し、mは数1、2または3を意味し、Z是O、S、CH₂またはN-R²⁰を意味し、R¹⁸およびR¹⁹は前述の意味を有し、そしてR²⁰は水素、アルキル、アリール、アラルキル、カルバモイルまたはアルコキシカルボニルを意味し、そしてここでこの場合、DおよびEは隣接し、X是式-CH₂-CH₂-または-C(=CH₂)-を意味し、そしてR¹は式

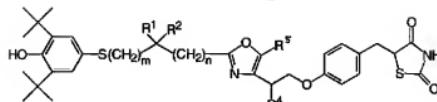
【化11】



そしてR²²は水素を意味するか、あるいはアルキル、ア

リールまたはアラルキルを意味するか、あるいはカチオノンを意味する、の置換ピリジン類およびそれらの酸化生成物である〔請求項1〕記載の使用。

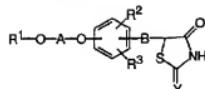
〔請求項11〕〔請求項1〕または〔請求項10〕において、HMG-CoA還元酵素阻害性物質が、ソジウム、7-(4-フルオロフェニル)-2、6-ジイソプロピル-5-メトキシメチルピリジン-3-イール) - 3、5-ジヒドロキシ-6-ヘプテノエート(リバスタチン)である〔請求項1〕または〔請求項10〕記載の使用。



(式中、R¹ 及びR² はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基又は低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、ニトロ基、低級アルコキカルボニル基、スルホニル基で置換されていてもよいアリール基もしくは複素環基を示し、R³ は水素原子、水酸基、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキカルボニル基又はスルホニル基を示し、R⁴ は低級アルキル基を示し、mは0又は1~2の整数を示し、nは0又は1~2の整数を示す)で表されるチアゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩である〔請求項1〕記載の使用。

〔請求項14〕〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

〔化13〕



(式中、R¹ は置換又は非置換のアリール基を示し、Aはアルキレン基を示し、Bは低級アルキレン基を示し、R² 及びR³ は水素原子又はハロゲン原子を示し、Yは酸素原子又はイミノ基を示す。)で示される置換チアゾリジン誘導体又はその塩である〔請求項1〕記載の使用。

〔請求項15〕〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

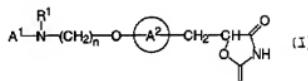
〔化14〕

〔請求項12〕〔請求項1〕において、HMG-CoA還元酵素阻害性物質が、

2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-N-3-ジフェニル-1-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-ビラン-6-イル)エチル)-1H-ビロール-4-カルボキサミド(アトバスタチン)である〔請求項1〕記載の使用。

〔請求項13〕〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

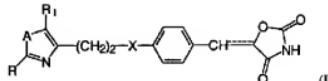
〔化12〕



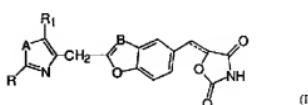
(式中、A¹ は置換または非置換の芳香族へテロサイクル基；R¹ は水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基(ここでアリール基は置換されていても、または置換されていてもよく)、または置換あるいは非置換アリール基；A² は合計5個までの置換基を有するベンゼン環であり：およびnは2~6の範囲にある整数を意味する)で示される化合物またはその互変異性体形および/またはその医薬上許容し得る塩および/またはその医薬上許容し得る溶媒和物である〔請求項1〕記載の使用。

〔請求項16〕〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

〔化15〕



または

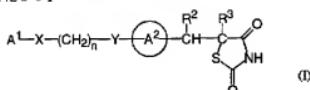


(式中、点線は結合または非結合を表し、Rは炭素原子数3~7のシクロアルキル、ナフチル、チエニル、フリル、フェニルまたは置換基が炭素原子数1~3のアルキル、炭素原子数1~3のアルコキシ、トリフルオロメチル、

クロロ、フルオロまたはビス(トリフルオロメチル)である置換フェニルであり；R₁は炭素原子数1～3のアルキルであり；XはOまたはC=Oであり；AはOまたはSであり；RはNまたはCHである)の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩である〔請求項1〕記載の使用。

【請求項17】〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化16】



の化合物、またはその互変異性体形、および／もしくはその製薬上許容される塩、および／もしくはその製薬上許容される溶液和化合物において、

A¹が置換または非置換アリール基を表し、

A²が合計5個までの置換基を有するベンゼン環を表し、

XはO、SまたはNR¹〔R¹はハロゲン原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基(このアリール基部分は置換または非置換でもよい)〕、または置換または非置換アリール基を表し、

YはOまたはSを表し、

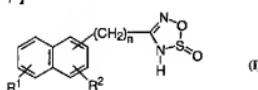
R²は水素を表し、

R³は水素、またはアルキル、アルアルキル、またはアリール基を表し、またはR²はR³と一緒にになって結合を表し、

nは2～6の範囲の整数を表すことを特徴とする化合物、またはその互変異性体形、および／もしくはその製薬上許容される塩、および／もしくはその製薬上許容される溶液和化合物である〔請求項1〕記載の使用。

【請求項18】〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式(I)

【化17】



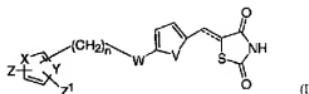
〔式中、R¹およびR²は独立して水素、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルキル、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルコキシ、ハロゲン、エチニル、ニトリル、メチルチオ、トリフルオロメチル、ビニル、ニトロまたはハロゲン置換ベンジルオキシ；nはZはCHR、CH₂CH₂、CH=CH、SOCH₂、又はSO₂CH₂であり；

R、R¹、R²及びR³は各々独立して水素又はメチルであり；そしてX¹およびX²は各々独立して水素、メ

Oないし4を意味する]で示される化合物またはその医薬上許容される塩である〔請求項1〕記載の使用。

【請求項19】〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化18】



〔式中、点線は結合または結合なしを示し、Vは-CH=CH-、-N=CH-、-CH=N-もしくはSであり、

WはCH₂、CHOH、CO、C=NORもしくはCH=CCHであり、

XはS、O、NR¹、-CH=N-もしくは-N=CH-であり、

YはCHもしくはNであり、

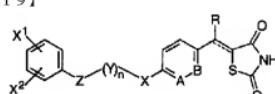
Zは水素、C₁～C₇アルキル、C₂～C₇シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チエニルまたは同一もしくは異なるC₁～C₃アルキル、トリフルオロメチル、C₁～C₃アルコキシ、フルオロ、クロルもしくはブロモである基により1置換もしくは2置換されたフェニルであり、

Z¹は水素もしくはC₁～C₃アルキルであり、

R及びR¹はそれぞれ独立して水素もしくはメチルであり、かつnは1、2もしくは3である)を有する化合物、その医薬上許容し得るカチオン塩または化合物が塩基性塗料を有する場合にはその医薬上許容し得る酸付加塩である〔請求項1〕記載の使用。

【請求項20】〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化19】



〔式中、点線は結合または結合のないことを示し；A及びBは各々独立してCHまたはNであり、但し、A又はBがNであるときにはもう一方はCHであり；XはS、SO、SO₂、CH₂、CHOH又はCO-であり；nはO又は1であり；YはCHR¹又はNR²であり、但し、nが1でYがNR²のときにはXはSO₂又はCOであり；

Z=CH-CH、OCH₂、SCH₂、

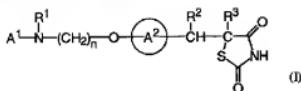
＼＼O／

チル、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ブロ

モ、クロロ又はフルオロである]を有する化合物、その製薬上許容し得るカチオン塩；又はA又はBがNのときには製薬上許容し得る酸付加塩である〔請求項1〕記載の使用。

【請求項21】〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式(Ⅰ)

【化20】

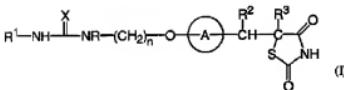


[式中、A'は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；R¹は水素原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基（式中、アリール部分は置換されても又は未置換でもよい）又は置換又は未置換のアリール基を表し；R²及びR³はそれぞれ水素を表すか又はR²及びR³は一緒にになって結合を表し；A'は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そしてnは2～6の範囲の整数を表す]の化合物又はその互変異性体、及び／又はその製薬上許容し得る塩、及び／又はその製薬上許容し得る溶媒と化合物である〔請求項1〕記載の使用。

【請求項22】〔請求項1〕または〔請求項21〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、5-((4-(2-メチル-2-(ビリジン-2-イル)アミノ)エトキシ)フェニル)メチル)-2、4-チアゾリジンジオノン(BRL-49653)である〔請求項1〕または〔請求項21〕記載の使用。

【請求項23】〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式(Ⅰ)

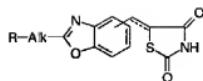
【化21】



[式中、R¹は水素又はアルキルであり、R¹はアルキル基又は置換もしくは未置換アリール基を示し、R²及びR³は各々水素を示し、又はR²及びR³は一緒に結合を示し、A'は合計で5個以下の置換基を有するベンゼン環を示し、Xは酸素、硫黄又は部分NR⁴（式中、R⁴は水素又はアルキルを示す）を示し、そしてnは2～6の範囲の整数を示す]で表される化合物もしくはその互変異性体、又はその医薬として適当な塩である〔請求項1〕記載の使用。

【請求項24】〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

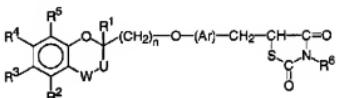
【化22】



「但し、Rは置換基を有することもあるフェニル基、ナフチル基、シクロアルキル基または複素環式基、Alkは単結合手、低級アルケニレン基、低級アルキレン基又は置換基を有することもある低級アルキレン基、点線は当該部の結合が二重結合であってもよいことを表す。」で示されるベンゾオキサゾール誘導体又はその塩である〔請求項1〕記載の使用。

【請求項25】〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化23】

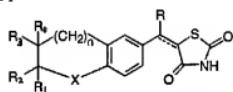


[式中、R¹は水素原子、アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示し、R²、R³およびR⁵は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、保護されていてもよいアリール基、ハログン原子、保護されていてもよいアルカノイル基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいシクロアルカリカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、アラカルボニル基、アロカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、ニトロ基、式-N(R⁷) (R⁸)基（式中、R⁷およびR⁸は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカリカルボニル基またはアルカリカルボニル基を示すが、該式中の空赤原子をともなって5乃至7回環状アミノ基を形成してもよい。）または式-CON(R⁷')(R⁸')（式中、R⁷'およびR⁸'はアシル置換基を除いてR⁷及びR⁸で示したものと同意義を示す。）を示し、R³は保護されていてもよい水酸基を除いて、R²、R³およびR⁵で示したものと同意義を示すが、R³が保護されていてもよい水酸基を有する場合においては、R²、R³及びR⁵は少なくともその一つが置換基を有しているアルキル基、ハログン原子、水酸基、置換基を有しているアロキシ基、ホルミ

ルオキシ基、置換基を有していてもよいアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシ基、スルホキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、ニトロ基、式-N(R⁷)(R⁸)で示される基(式中、R⁷およびR⁸は前述したものと同意義を示す。)式-CON(R⁷)(R⁸)で示される基(式中、R⁷及びR⁸は前述したものと同意義を示す。)を示す。R⁶は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、A^rは置換基を有していてもよい二価の芳香環基又は置換基を有していてもよい二価の複素芳香環基を示し、W^sはメチレン基、カルボニル基、式-C=HO基(式中、W^sは水素原子又はアシル基を示す。)または式-C=N-OV(式中、V^sは水素原子又は水酸基の保護基を示す。)を示すか、あるいは後述するU^sと共に二重結合を形成してもよく、U^sは単結合又はメチレン基を示すかあるいはW^sと共に二重結合を形成するか、W^sがカルボニル基又は式-C=N-OV基(式中、V^sは前述したものと同意義を示す。)を示すときはR^sと共に二重結合を形成してもよく、n^sは1乃至10の整数を示す。]で表されるチアゾリジン化合物およびその塩である【請求項1】記載の使用。

【請求項26】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化24】



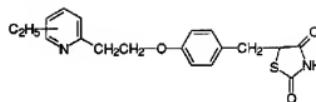
の化合物またはその医薬として適当な陽イオン塩「式中、破線は單一結合又は非結合を表し、n^sは0、1又は2で、X^sはO、S、S=O、S-(=O)(=O)^sで、R^sはH、CH₃又はC₂H₅であり、R₁^sは別個にはH、C₆～C₇シクロアルキル、C₆～C₈メチル置換シクロアルキル、ビリジル、チエニル、フリル、ナフチル、p-ビフェニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロビラニル、C₆H₄W₂〔W₂はH、OH、F、Cl、Br、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄チオアルキルである〕又はaIk-W₁〔aIkはC₁～C₆アルキレン、エチリデン又はイソアプロビリデンであり、W₁はH、OH、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄チオアルキル、ビリジル、フリル、チエニル、テトラヒドロフリ

ル、テトラヒドロチエニル、ナフチル、C₆～C₇シクロアルキル又はC₆H₄W₂である〕でR₂^sはH又はC₆H₅で、R₃^sはH、C₁～C₆アルキル、C₆H₄W₂又はベンジルで、R₄^sはHであり、R₁^sとR₂^sが一緒にになっている場合には、それらはC₄～C₆アルケレンを形成し、R₃^sとR₄^sはそれぞれHであり、R₂^sとR₃^sが一緒にになっている場合には、それらはC₄～C₆アルケレンを形成し、R₁^sとR₂^sはそれぞれHであり、R₂^sとR₃^sが一緒にになっている場合には、それらはC₃～C₄アルケレンを形成し、R₁^sとR₄^sはそれぞれHである】である【請求項1】記載の使用。

【請求項27】【請求項1】または【請求項26】において、インスリン抵抗性改善性物質が、5-((3、4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-ベンゾピラン-6-イル)メチル-2、4-チアゾリジンオブエンジン(エンギクタゾン)である【請求項1】または【請求項26】記載の使用。

【請求項28】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

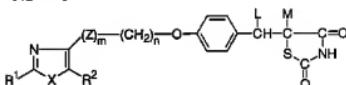
【化25】



で表される化合物またはその薬理学的に許し得る塩である【請求項1】記載の使用。

【請求項29】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

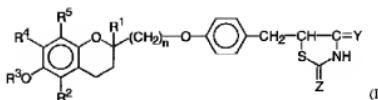
【化26】



「式中、R¹は水素またはそれ自身置換されていてもよい炭化水素基もしくは複数環基を、R²は水素または水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を、X^sは酸素原子または硫黄原子を、Z^sは水酸化メチレンまたはカルボニルを、m^sは0または1を、n^sは1～3の整数を示す。L^s及びM^sはそれぞれ水素原子であるか、またはL^sとM^sが結合して両者で1個の結合手を形成するものとする。」で表されるチアゾリジンオブエンジン誘導体またはその塩である【請求項1】記載の使用。

【請求項30】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化27】

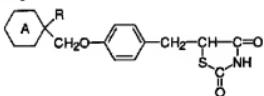


〔式（I）中、R¹ 及びR² は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、R³ は水素原子、脂防族低級アシル基、脂環式アシル基、置換基を有していてもよい芳香族アシル基、複素環アシル基、置換基を有していてもよい芳香脂肪族アシル基、低級アルコキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基を、R⁴ 及びR⁵ は同一または異なって水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、nは1乃至3の整数を、Yは酸素原子またはイミノ基を、Zは酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を示す。〕で表されるチアゾリジン誘導体及びその薬理上許容される塗る〔請求項1〕記載の使用。

〔請求項1〕〔請求項1〕または〔請求項30〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、5-（4-（6-ヒドロキシ-2、5、7、8-テトラメチルクロマン-2-イル）メトキシ）ベンジル-2、4-チアゾリジンジョン（トログリタゾン）である〔請求項1〕または〔請求項30〕記載の使用。

〔請求項32〕〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

〔化28〕



〔式中、

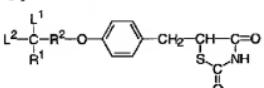
〔化29〕



は環を構成する任意のメチレンに置換基としてオキソ基または水酸基を有するシクロヘキサン環を、Rは水素または低級アルキル基を示す。〕で表されるチアゾリジン誘導体である〔請求項1〕記載の使用。

〔請求項33〕〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

〔化30〕



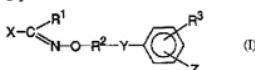
〔式中、R¹ はアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基、フェニル基、窒素原子、酸素原子、イオ

ウ原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個有するまたは6員の異環基または-N (R³) (R⁴) (但し、R³、R⁴は同一または異なって低級アルキル基を示すか、またはR³とR⁴が直接もしくは窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を介して結合し、R³、R⁴に隣接する窒素原子と共に5または6員環を形成していてもよい)で表される基を示す。R²は結合手または低級アルキレング基を示す。R¹がアルキル基であるときL¹、L²は同一または異なる低級アルキレング基を示すか、またはL¹とL²が結合してアルキレング基を形成していてもよい。またR¹がアルキル基でないときはL¹、L²は上記定義の他に水素原子であってもよい〕で表されるチアゾリジン誘導体である〔請求項1〕記載の使用。

〔請求項34〕〔請求項1〕または〔請求項33〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、5-（4-（2-（5-エチルビリジン-2-イル）エトキシ）フェニル）メチル-2、4-チアゾリジンジョン（ピオグリタゾン）である〔請求項1〕または〔請求項33〕記載の使用。

〔請求項35〕〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

〔化31〕



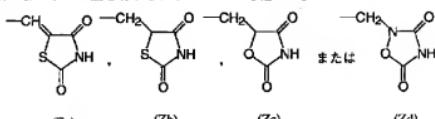
〔式中、

R¹は水素原子または炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示す。R²は炭素数2ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレング基を示す。R³は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、同一もしくは異なる各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、炭素数6ないし10個を有するアリール基または炭素数7ないし12個を有するアルキル基を示す。Xは、1ないし3個の置換分を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または1ないし3個の置換分を有していてもよい複

素芳香環基を示す。ここに、置換分としては 1) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、2) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル基、3) ヒドロキシ基、4) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルオキシ基、5) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ基、6) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、7) 炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ基、8) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、9) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、10) ハロゲン原子、11) ニトロ基、12) アミノ基、13) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、14) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、15) 炭素数7ないし12個を有するアルキル基、16) 炭素数6ないし10個を有するアリール基（該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい）、17) 炭素数6ないし10個を有するアリールオキシ基（該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい）、18) 炭素数6ないし10個を有するアリー

ルチオ基（該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のワルキレンジオキシで置換されていてもよい）、19) 炭素数6ないし10個を有するアリールスルホニル基（該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい）、20) 炭素数6ないし10個を有するアリールスルホニルアミノ基（該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のワルキレンジオキシで置換されていてもよい）。空素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい）、21) 複素芳香環チオ基、22) 複素芳香環オキシ基、23) 複素芳香環チオ基、24) 複素芳香環スルホニル基（空素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい）を示す。Yは酸素原子、硫黄原子または基 > N-R⁴ を示す。（式中、R⁴ は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシル基を示す）Zは基

【化32】



を示す。】を有するオキシム誘導体またはその塩である〔請求項1〕記載の使用。

〔請求項3-6〕〔請求項1〕または〔請求項3-5〕において、インスリン抵抗性改善性物質が

1) 5-[4-[2-[2-[1-(4-ビフェニリル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシベンジル】チアゾリジン-2、4-ジオン、または

2) 5-[4-[2-[2-[1-[4-(2-ビリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシベンジル】チアゾリジン-2、4-ジオン（化合物

A）、から選択されたオキシム誘導体またはその塩である〔請求項1〕または〔請求項3-5〕記載の使用。

〔請求項3-7〕〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、

5-(4-(5-メトキシ-3-メチレイミダゾ[5、4-b]ピリジン-2-イルメトキシ)ベンジル)アチアゾリジン-2、4-ジオンであるアチアゾリジン誘導体またはその塩である〔請求項1〕記載の使用。

〔請求項3-8〕〔請求項1〕において、インスリン抵抗性改善性物質が、

1) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

2) 5-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、または

3) 5-[4-(5-ヒドロキシ-1、4、6、7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオンから選択されたベンズイミダゾール誘導体またはその塩である【請求項1】に記載の使用。

【請求項3】 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれた【請求項1】に記載の使用。

【請求項4】 インスリン抵抗性改善性物質が、チアゾリジオニン化合物、オキサゾリジオニン化合物およびオキサチアジアゾール化合物から選ばれた【請求項1】に記載の使用。

【請求項4】インスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ビオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた【請求項1】に記載の使用。

【請求項4】 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれ、そしてインスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ビオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた【請求項1】に記載の使用。

【請求項4】 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質がプラバスタチンであり、そしてインスリン抵抗性改善性物質がトログリタゾンである【請求項1】に記載の使用。

【請求項4】 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とが、同時にまたは相前後して投与される【請求項1】に記載の使用。

【請求項4】 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とが、それらによる動脈硬化症および/または黄色腫の予防および/または治療における相乗的な作用が維持される範囲において、それぞれ別々に投与される【請求項1】に記載の使用。

【請求項4】 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とからなる動脈硬化症および/または黄色腫の予防剤および/または治療剤。

【請求項4】 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれた【請求項4】に記載の予防剤および/または治療剤。

【請求項4】インスリン抵抗性改善性物質が、チアゾ

リジオニン化合物、オキサゾリジオニン化合物およびオキサチアジアゾール化合物から選ばれた【請求項4】に記載の予防剤および/または治療剤。

【請求項4】インスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ビオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた【請求項4】に記載の予防剤および/または治療剤。

【請求項5】 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれ、そしてインスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ビオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた【請求項4】に記載の予防剤および/または治療剤。

【請求項5】 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質がアラバスタチンであり、そしてインスリン抵抗性改善性物質がトログリタゾンである【請求項4】に記載の予防剤および/または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、動脈硬化症および/または黄色腫の予防および/または治療のために、HMG-C₀A還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上とを使用することに関する。

【0002】

【従来の技術】冠状動脈疾患やアテローム性動脈硬化症は、食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い増加の一途をたどっており、これらは心筋梗塞などの突然死の原因としても恐れられています。これらの疾患の発症に関与する危険因子としては、血漿中の脂質、特にコレステロール値の高いことが挙げられており、したがってこれらの疾患の予防及び治療の目的で血漿コレステロール低下剤を使用する試みが多くなされている。たとえば、血漿コレステロール低下剤として公知の、コレステロール生合成律速段階の酵素である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコウエンザイムA還元酵素の阻害物質（以下、HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とい）の一種であるプラバスタチンをウサギに投与して、冠状動脈硬化症と黄色腫を抑制する試みが報告されているが、その効果はまだ十分とは言えない [Biochimica et Biophysica Acta, 964 (1988) 294-302]。そこで、プラバスタチンを、リボ蛋白低下剤として公知のコレステラミンと組み合わせて動脈硬化症や黄色腫の抑制をはかる試みもなされたが、それでもその効果は十分とは言えない [Atherosclerosis, 83 (1990) 69-80]。

【0003】他方、ある種のインスリン抵抗性改善性物質、たとえばトログリタゾンが動脈硬化症、とくにアテローム性動脈硬化症に有効であるとの報告があるが、その効果もまだ十分とは言えない [特開平7-41423号公

報】。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、動脈硬化症の治療的重要性にかんがみて種々研究を重ねた結果、従来技術が内蔵する上述の問題点を解決し、緩徐ではあるが確実な治療効果の得られる方法を見いだすに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、動脈硬化症および/または黄色腫を予防および/または治療するにあたり、HMG-C₆O還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上とを併用することにより、それぞれの物質単独使用にくらべて顕著な相乗的効果がもたらされるとの短見に基づくものである。

【0006】即ち、本発明は、

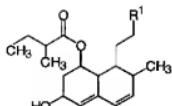
【1】 动脈硬化症および/または黄色腫の予防および/または治療のための、HMG-C₆O還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上との併用に関する。

【0007】本発明の一の有効成分化合物であるHMG-C₆O還元酵素阻害性物質は、本来、抗高脂血症の治療剤として使用され、それに微生物由來の天然物質、それから誘導される半合成物質、および全合成化合物のすべてが含まれる。そのようなHMG-C₆O還元酵素阻害性物質としては、例えば、(I) 米国特許4 346 227、4 448 979 (=特開昭57-2240号=特公昭61-13699号)、(II) EP 2 247 8 (=特開昭56-8 689号=特公昭58-1 6875号)、(III) EP 3 353 8 (=特開昭56-1 223 75号=特公昭64-1 476号)、(IV) 米国特許4 739 073 (=特表平00-5 000 15号=特公平2-4 603 1号)、(V) 米国特許5 006 530、5 169 857、5 401 746 (=特開平1-2 169 74号)、(VI) 米国特許5 273 995 (=特開平3-5 896 7号)、等に記載されている。

【0008】例えば、(I) 米国特許4 346 227、4 448 979 (=特開昭57-2 240号=特公昭61-1 3699号)には、(1) 式

【0009】

【化33】



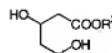
【0010】(式中、R¹は

【0011】

【化34】



または



【0012】[式中、R²は水素原子、C₁-C₅アルキル基または薬理上許容される塩を示す。]で示される物質、(2)特に、R²が水素原子で示される

(1) 記載の物質、(3)特に、R²が炭素数1乃至5個を有するアルキル基で示される(1)記載の物質、

(4)特に、R²が薬理上許容される塩で示される(1)記載の物質、(5)特に、R²がアルカリ金属塩で示される(1)または(4)記載の物質、(6)

特に、ソジウム、1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-6、8-テトラヒドロキシ-2-メチル-1-ナフタレンヘプタノエート(ラババスクチン)である

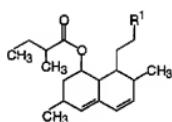
(1)、(4)または(5)記載の物質、が記載されている。

【0013】(II) EP 2 247 8 (=特開昭56-8 689号=特公昭58-1 6875号)には、

(1) 式

【0014】

【化35】



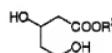
【0015】(式中、R¹は

【0016】

【化36】



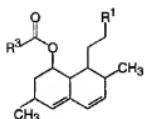
または



【0017】[式中、R²は水素原子、C₁-C₅アルキル基または薬理上許容される塩を示す。]で示される物質、(2)特に、6-(2-(1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-8-(2-メチルブチリルオキシ)-2、6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ビラン-2-オン(ロバスクチン)である(1)記載の物質、(III)EP 3 353 8 (=特開昭56-1 223 75号=特公昭64-1 476号)には、(1)式

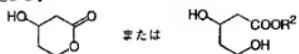
【0018】

【化37】

【0019】(式中、R¹は

【0020】

【化38】



【0021】〔式中、R²は水素原子、C₁—C₅アルキル基または薬理上許容される塩を示す。〕を示し、R³はC₁—C₁₀の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基(但し、2-ブチルを除く)、C₉—C₁₅シクロアルキル基、C₂—C₁₀アルケニル基、CF₃で置換されたC₁—C₁₀アルキル基、フェニル基、ハロフェニル基、フェニルで置換されたC₁—C₅アルキル基、置換分がハロ、C₁—C₅アルキルもしくはC₁—C₅アルコキシである置換フェニル—C₁—C₅アルキル基を示す。)で示される物質、(2)特に、R¹が

【0022】

【化39】

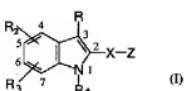


【0023】を示し、R³がC₁—C₁₀の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基(但し、2-ブチルを除く)で示される(1)記載の物質、(3)特に、6-(2-(1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-8-(2、2-ジメチルチルオキシ)-2、6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オーン(シバヌタチン)である(1)または(2)記載の物質、が記載されている。

【0024】(IV)米国特許4739073(=特表平60-500015号=特公平2-46031号)には、(1)式

【0025】

【化40】

【0026】(式中、R及びR₆の一つは

【0027】

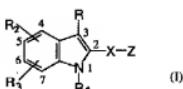
【化41】



【0028】であり、そして他は1級又は2級のC₁—C₆アルキル、C₃—C₆シクロアルキル或はフェニル—(CH₂)_n—であり、但し、R₄は水素、C₁—C₄アルキル、C₁—C₄アルコキシ(トーブトキシは除く)、トリフルオルメチル、フルオル、クロロ、フェノキシ又はベンジロキシであり、R_{5a}は水素、C₁—C₂アルキル、C₁—C₂アルコキシ、フルオル又はクロロであり、そしてmは1、2又は3である、但し、R₆及びR_{6a}の両方はR₆が水素のとき水素でなければならず、R₆はR₆が水素のとき水素でなければならず、R₄及びR₆の高々1つがトリフルオルメチルであり、R₄及びR₆の高々1つがフェノキシであり、またR₄及びR₆の高々1つがベンジロキシであり、R₂は水素、C₁—C₃アルキル、C₃—C₆シクロアルキル、C₁—C₄アルコキシ(トーブトキシは除く)、トリフルオルメチル、フルオル、クロロ、フェノキシ又はベンジロキシであり、R₃は水素、C₁—C₃アルキル、C₁—C₃アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロロ、フェノキシ又はベンジロキシである、但し、R₃はR₃が水素のとき水素でなければならず、R₂及びR₃の高々1つがトリフルオルメチルであり、R₂及びR₃の高々1つがフェノキシであり、またR₂及びR₃の高々1つがベンジロキシであり、Xは—(C H₂)_n—又は—CH=CH—(n=0、1、2又は3)であり、Z是—CH(OH)—CH₂—C(OH)₂—CH₂—COOHであり、但しR₆は水素又はC₁—C₃アルキルである、の、遊離の酸形又は生理学的に加水分解しうる且つ許容しうるエスチル形又はそのラクトン形又は塩形の化合物。)で示される物質、(2)特に、式

【0029】

【化42】

【0030】(式中、R及びR₆の一つは

【0031】

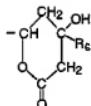
【化43】



【0032】であり、他がC₁—₃アルキル、n—ブチル又はi—ブチルであり、但し、R₄は水素、C₁—₃アルキル、n—ブチル、i—ブチル、C₁—₃アルコキシ、n—ブトキシ、i—ブトキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、R₅は水素、C₁—₃アルキル、C₁—₃アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、但し、R₄及びR₅の高々1つがトリフルオルメチルであり、R₄及びR₅の高々1つがフェノキシであり、またR₄及びR₅の高々1つがベンジロキシであり、R₂は水素、C₁—₃アルキル、n—ブチル、i—ブチル、C₁—₃アルコキシ、n—ブトキシ、i—ブトキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、R₃は水素、C₁—₃アルキル、C₁—₃アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、但し、R₂及びR₃の高々1つがトリフルオルメチルであり、R₂及びR₃の高々1つがフェノキシであり、またR₂及びR₃の高々1つがベンジロキシであり、Xは—(CH₂)_n—又は—CH=CH—(トランス形)であり、但しnは0、1、2又は3であり、そしてZ是—CH(OH)—CH₂—C(OH)(R₆)—CH₂—COOR₇、又は

【0033】

【化4】



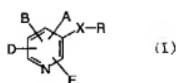
【0034】であり、但しR₆は水素又はC₁—₃アルキルであり、又R₇はC₁—₃アルキル、n—ブチル、i—ブチル、t—ブチル、ベンジルまたはMであり、なおMは製造学的に許容しうるカチオンである。)で示される(1)記載の物質、(3)特に、Rがp—フルオルフェニルであり、R⁶がイソアブリドであり、R₂及びR₃が水素であり、Xが(E)CH=CHであり、そしてZが—CH(OH)—CH₂—CH(OH)—CH₂—COOHである)で示される(1)または(2)記載の物質、(4)特に、遊離の酸、塩又はエステルである(3)記載の物質、(5)特に、遊離の酸、ナトリウム塩又はメチルもしくはi—ブチルエステルである(4)記載の物質、(6)ソジウム、7—(3—(4—フルオロフェニル)—1—メチルエチル)—1H—インドール—2—イル)—3、5—ジヒドロキシ—6—ヘプタノエート(フルバスタチン)である(2)乃至(5)記載の物質、が記載されている。

【0035】(V)米国特許 5 006 530、5 16 985 7、5 401 746 (=特開平1-216974

号)には、(1)式

【0036】

【化4】



【0037】式中Aはヘテロアリール〔前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオまたはアルコギカルボニルによって、あるいは式—NR¹R² (式中R¹およびR²は同一もしくは異なるアルキル、アリール、アラルキル、アシリ、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルを意味する)の基によって一、二または三置換されることができる〕を意味するか、あるいはアリール〔前記アリールは同一もしくは異なるアルキル(前記アルキルはヒドロキシまたはアルコギンによって置換されていてもよい)によって、アルコギン、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、二トロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコギカルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式—NR¹R² (式中R¹およびR²は前述の意味を有する)の基によって一ないし五置換されていてもよい〕を意味するか、あるいは、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを意味し、Bはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル〔前記アルキルはハログン、シアノ、アルコギン、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコギカルボニルまたはアル由によって、あるいは式—NR¹R² (式中R¹およびR²は同一もしくは異なるアルキル、アリール、アラルキル、アシリ、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルを意味する)の基によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルホニル、ヘテロアリール、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキルオキシまたはアラルキルスルホニル(ここでヘテロアリールおよび後に述べた置換基のアリール基は同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコギン、アルキルチオまたはアルキルスルホニルによって一、二または三置換されることができる)によって置換されることが

できる】を意味し、DおよびEは同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはC_NまたはNO₂を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル【前記アルキルはアジド、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式-NR¹R²（式中R¹およびR²は前述の意味を有する）によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、ヘテロアリール、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキルオキシ、アラルキルチオまたはアラルキルスルホニル（ここでヘテロアリールおよびアリール基は同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアルキルスルホニルによって一、二または三置換されることができる）によって置換されることができる】を意味するか、あるいはヘテロアリール【前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオロメチルチオまたはアルコキシカルボニルによって、あるいは式-NR¹R²（式中R¹およびR²は前述の意味を有する）の基によって一、二または三置換されることができる】を意味するか、あるいはアリール【前記アリールは同一もしくは異なるアルキル（前記アルキルはヒドロキシルまたはアルコキシによって置換されていてもよい）によって、アロキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式-NR¹R²（式中R¹およびR²は前述の意味を有する）の基によって一ないし五置換されることができる】を意味するか、あるいは式-NR³R⁴、-COR⁵または-CR¹¹R¹²-Yを意味し、ここで、R³およびR⁴は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはアルキル、アリールまたはアラルキルを意味するか、あるいは式-COR⁶または-SO₂R⁷の基を意味するか、あるいはR³およびR⁴は一緒にになってアルキリデン鎖を形成し、前記アルキリデン鎖N、O、Sおよび/またはN-アルキル、N-アリール、N-カルバモイルまたはN-アルコキシカルボニルによって中断される

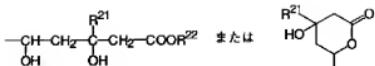
ことができ、R⁶は水素を意味するか、あるいは基-NHR⁸を意味するか、あるいはアルコキシを意味するか、あるいはアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシまたはヘテロアリール（前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味し、R⁷はシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル（前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはアルコキシカルボニルによって置換されることがある）を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味し、そしてR⁸は水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル（前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによって置換されているてもよい）を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味し、R⁹は水素、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、トリメチルシリルアルコキシ、アリールオキシまたはアラルコキシを意味するか、あるいは式-NR⁹R¹⁰（式中R⁹およびR¹⁰は同一もしくは異なり、そして水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを意味する）の基を意味するか、あるいはヒドロジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリンまたはビペラジンからなる系列からの置換されていてもよい複素環式基（前記複素環式基は塩素原子を介して結合している）を意味し、そしてR¹¹およびR¹²は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはアルキル（前記アルキルはヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシまたはアルコキシカルボニルを意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはR¹¹およびR¹²は一緒になって6個までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和の複素環式基または複素環式環を形成し、そしてYは式-NR¹³R¹⁴、-CO¹⁵R¹⁶、-S-R¹⁶、-SO¹⁶R¹⁶、-SO₂R¹⁶、-OR¹⁷または-N₃を意味し、ここでR¹³およびR¹⁴は同一もしくは異なり、そして水素、アルキル、アリールまたはアラルキル（ここでアリール基はハロゲン、シアノ、アルキル、アルコキシまたはトリフルオロメチルで

置換されることができる)を意味するか、あるいは式一COR¹⁵または-SO₂R¹⁶の基を意味するか、あるいはR¹³およびR¹⁴は一緒になってアルキレン鎖(前記アルキレン鎖はN、O、Sおよび/またはN-アルキル、N-アリール、N-アラルキル、N-カルバモイルまたはN-アルコキシカルボニルによって中断されることができる)を形成し、R¹⁵は水素を意味するか、あるいは基-NR¹³R¹⁴を意味するか、あるいはアルキルまたはアルコキシを意味するか、あるいはアリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシまたはヘテロアリール(ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる)を意味し、R¹⁷はシクロアルキルを意味するか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル(前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはアルコキシカルボニルによって置換されることができる)を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール(ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる)を意味するか、あるいはトリメチルシリルまたはジメチルエチルシリルを意味するか、あるいは基-NR⁹R¹⁰(ここでR⁹およびR¹⁰は前述の意味を有する)を意味し、R¹⁷は水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル「前記アルキルはハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルfonyl、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式一NR¹³R¹⁴(ここでR¹³およびR¹⁴は前述の意味を有する)によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルfonylを意味し、ZはO、S、C₆H₅またはN-R²⁰によって、二または三置換される能够である)によって置換されることがある)を意味するか、あるいはヘテロアリール「前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルfonylによって一、二または三置換される能够である)によって置換されることがある)を意味するか、あるいはヘテロアリール〔前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオロキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換される能够である〕を意味するか、あるいはアリール「前記アリールは同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルfonyl、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アラルキルスルfonyl、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルfonyl、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式一NR¹³R¹⁴(ここでR¹³およびR¹⁴は前述の意味を有する)によって一ないし五置換される能够である〕を意味するか、あるいは2、5-ジオキソ-1-テトラヒドロピリルを意味するか、あるいはDトライドロピリニルを意味するか、あるいはトリアルキルシリルを意味するか、あるいは基-COR¹⁶(ここでR¹⁶は前述の意味を有する)を意味し、そしてR¹⁷およびR¹⁸は同一もしくは異なる、そして水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル(前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによって置換されていてもよい)を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール(ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換される能够である)を意味し、あるいはDおよびEは一緒になって式

【0038】
【化46】

【0039】の基を意味し、そして環を形成し、ここでWは式C=Oまたは-COOHを意味し、mは数1、2または3を意味し、ZはO、S、C₆H₅またはN-R²⁰を意味し、R¹³およびR¹⁴は前述の意味を有し、そしてR²¹は水素、アルキル、アリール、アラルキル、カルバモイルまたはアルコキシカルボニルを意味し、そしてここでこの場合、DおよびEは隣接し、Xは式-C₆H₂-CH₂-または-CH=CH-を意味し、そしてRは式

【0040】
【化47】



【0041】を意味し、ここでR²¹は水素またはアルキルを意味し、そしてR²²は水素を意味するか、あるいはアルキル、アリールまたはアラカルキルを意味するか、あるいはカチオンを意味する、の置換ビリジン類およびそれらの酸化生成物、(2)特に、ソジウム7-(4-フルオロフェニル)-2、6-ジイソプロビル-5-メトキシメチルビリジン-3-イル)、3-、5-ジヒドロキシ-6-ヘプタノエート(リバスタチン)である(1)記載の物質、が記載されている。

【0042】(V)米国特許52739995(=特開平3-58967号)には、(1)2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-N-3-ジフェニル-1-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-ビラン-6-イル)エチル)-1H-ビロール-4-カルボキサミド(アトルバスタチン)である物質、が記載されている。

【0043】なかでも好適なものは、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンである。プラバスタチンは、特公昭61-13699号に記載され、その化学名(平面構造式、Na塩)は、ソジウム1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-6、8-テトラヒドロキシ-2-メチル-1-ナフタレンヘプタノエートである。ロバスタチンは、特公昭58-16875号に記載され、その化学名(平面構造式)は、6-(2-(1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-8-(2-メチルブチリルオキシ)-2、6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ビラン-2-オノである。シンバスタチンは、特公平64-1476号に記載され、その化学名(平面構造式)は、6-(2-(1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-8-(2、2-ジメチルブチリルオキシ)-2、6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ビラン-2-オノである。フルバスタチンは、特公平2-46031号に記載され、その化学名(平面構造式、Na塩)は、ソジウム7-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル)-3-,5-ジヒドロキシ-6-ヘプタノエートである。リバスタチンは、特開平1-216974号に記載され、その化学名(平面構造式、Na塩)は、ソジウム7-(4-フルオロフェニル)-2-,6-ジイソプロビル-5-メトキシメチルビリジン-3-イル)、3-,5-ジヒドロキシ-6-ヘプタノエートである。アトルバスタチンは、特開平3-58967号に記載され、その化学名(平面構造式)は、2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-

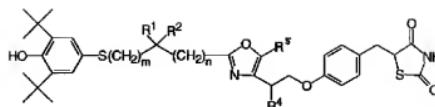
メチルエチル)-N-3-ジフェニル-1-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-ビラン-6-イル)エチル)-1H-ビロール-4-カルボキサミドである。

【0044】本発明の他方の有効成分化合物であるインスリン抵抗性改善性物質は、本来、糖尿病の予防および/または治療に使用され、きわめて広範囲の化合物を包含する。代表的なものとしては、チアゾリジオニン化合物、オキサゾリジオニン化合物およびオキサチアジアゾール化合物があげられ、それらは、たとえば、(1)WO 94/01433(=特開平6-80667号)、(II)特開平4-69383号、(III)WO 92/02520(=特表平6-500538)、(IV)WO 91/07107(=特開平3-170478号=特公平7-8862号)、(V)米国特許5132317(=特開平3-90071号)

(VI)米国特許4897405(=特開平2-292272号)、(VII)WO 89/08651(=特開平1-272574号)、(VIII)米国特許5061717、5120754、5223522(=特開平1-272573号)、(IX)米国特許502953、5194443、5232925、5260445(=特開平1-131169号)、(X)米国特許4918091(=特開昭64-13076号)、(XI)米国特許4897393、4948900(=特開昭64-56675号=特公平5-5832号)、(XII)米国特許4873255(=特開昭64-38090号)、(XIII)米国特許4703052(=特開昭61-271287号=特公平5-86953号)、(XIV)米国特許4687777(=特開昭1-267580号=特公平5-31079号)、(XV)米国特許4725610(=特開昭61-85372号=特公平5-66956号)、(XVI)米国特許4572912(=特開昭60-51189号=特公平2-31079号)、(XVII)米国特許4461902(=特開昭58-118577号=特公平2-57546号)、(XVIII)米国特許45729200、4340605、4438141、4444779(=特開昭55-22636号=特開昭62-42903号)、(XIX)EP 0708098A、(XX)EP 0676398A(=特開平7-330728号)等に記載されている。

【0045】例えば、(1)WO 94/01433(=特開平6-80667号)には、(1)一般式

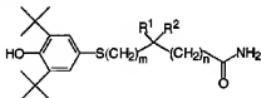
【0046】
【化48】



【0047】(式中、R¹ 及びR² はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基又は低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、スルホニル基で置換されていてもよいアリール基もしくは複素環式を示し、R⁴ は水素原子、水酸基、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基又はスルホニル基を示し、R⁵ は低級アルキル基を示し、mは0又は1～2の整数を示し、nは0又は1～2の整数を示す)で表されるチアゾリジンイオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩、(2) 特に、R¹ 及びR² がそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基又はアリール基であり、R⁴ が水素原子であり、R⁵ がメチル基であり、mが0であり、nが0である(1) 記載のチアゾリジンイオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩、(3) 特に、一般式

【0048】

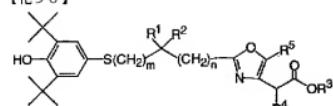
【化49】



【0049】(式中、R¹ 、R² 、m及びnが(1) 記載のとおりである)で表される化合物、(4) 特に、R¹ 、R² 、m及びnが(2) 記載のとおりである(3) 記載の化合物、(5) 特に、一般式

【0050】

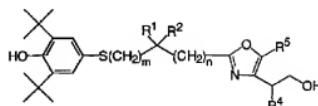
【化50】



【0051】(式中、R¹ 、R² 、R⁴ 、R⁵ 、m及びnが(1) 記載のとおりであり、R³ は水素原子又は低級アルキル基である)で表される化合物、(6) 特に、R¹ 、R² 、R⁴ 、R⁵ 、m及びnが(2) 記載のとおりであり、R³ は前記のとおりである(5) 記載の化合物、(7) 特に、一般式

【0052】

【化51】

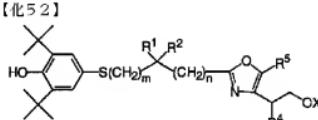


【0053】(式中、R¹ 、R² 、R⁴ 、R⁵ 、m及びnが(1) 記載のとおりである)で表される化合物、

(8) 特に、R¹ 、R² 、R⁴ 、R⁵ 、m及びnが(2) 記載のとおりである(7) 記載の化合物、(9) 特に、一般式

【0054】

【化52】

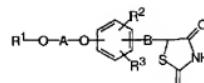


【0055】(式中、R¹ 、R² 、R⁴ 、R⁵ 、m及びnが(1) 記載のとおりであり、Xが脱離基である)で表される化合物、(10) 特に、R¹ 、R² 、R⁴ 、R⁵ 、m及びnが(2) 記載のとおりであり、Xは前記のとおりである(9) 記載の化合物、が記載されている。

【0056】(I I) 特開平4-69383号には、(1) 一般式

【0057】

【化53】

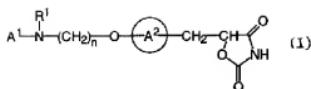


【0058】(式中、R¹ は置換又は非置換のアリール基を示し、Aはアルキレン基を示し、Bは低級アルキレン基を示し、R² 及びR³ は水素原子又はハロゲン原子を示し、Yは酸素原子又はミノ基を示す)で示される置換チアゾリジン誘導体又はその塩、が記載されている。

【0059】(I I I) WO 92/02520 (=特表平6-500538)には、(1) 式

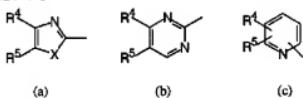
【0060】

【化54】



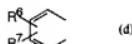
〔0061〕式中、 A^1 は置換または非置換の芳香族ヘテロサイクリル基； R^1 は水素原子、アルキル基、アシリル基、アラカル基（ここでアリール基は置換されても、または置換されていてもよく）、または置換あるいは非置換アリール基； A^2 は合計5個までの置換基を有するベンゼン環であり；および n は2～6の範囲にある整数を意味する”で示される化合物またはその互変異性体および／またはその医薬上許容し得る塗油および／またはその医薬上許容し得る溶媒和物。(2) 特に、 A^1 が各項において、酸素、硫黄または水素から選択される4個までのヘテロ原子を含有する置換または非置換の单または複式芳香族ヘテロサイクリル基である(1)記載の化合物。(3) 特に、 A^1 がチアツリル、オキサツリル、ビリジルまたはピリミジニルである(1)記載の化合物。(4) 特に、 A^1 が、式(a)、(b)または(c)；

【0062】
【化55】



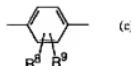
【0063】「式中、 R^4 および R^5 は各々独立して水素原子、アルキル基または置換または非置換アリール基であるか、または R^4 および R^5 が各々隣接する炭素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 はそれらが結合している炭素原子と一緒にになってベンゼン環（ここで、 R^4 および R^5 が一緒になることによって表される炭素原子は各々、置換されても、または置換されないとてもよい）を形成し、式（a）の基の中のXは酸素または硫黄を意味する」で示される基である（1）記載の化合物、（5）特に、 A^1 が前記の式（a）の基である（1）記載の化合物、（6）特に、 R^4 および R^5 が一級に付いて式（d）。

【0064】
【化56】



【0065】[式中、R⁶ および R⁷ は各々独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換アルキルまたはアルコキシを意味する]で示される基を表す(1)記載の化合物。(7) 特に、A² が式(e)：
【0066】

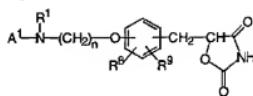
457



【0067】〔式中、R⁸ および R⁹ は各々独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換アルキルまたはアルコキシを意味する〕で示される基を表す(1)記載の化合物。(8) 特に、式(11)；

[0068]

1664
[458]



【0069】〔式中、 A^1 、 R^1 および n は式 (I) に関する記載と同じ、 R^8 および R^9 は式 (e) に関する記載と同じ〕で示される化合物またはその互変異性体形および／またはその医薬上許容得る遊離物 (9)

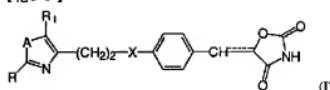
特に、nが整数2、3または4である(1)記載の化合物、(10) 特に、5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ]エトキシ]ベンジル)-2、4-オキサゾリジンオン：またはその互変異性体形および/またはその医薬上許容し得る塩および/またはその医薬上許容し得る溶解物である(1)記載の化合物が記載されている。

【0070】(IV) WO 91/07107 (=特開平3-170478号=特公平7-8862号)に付

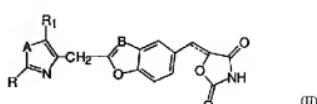
(1) 式

(1) 式
10031V

10071



幸 た は



【0072】(式中、点線は結合または非結合を表し、R₁は炭素原子数3-7のシクロアルキル、ナフチル、チエニル、フリル、フェニルまたは置換基が炭素原子数1-3のアルキル、炭素原子数1-3のアルコキシ、トリメチロキシメチル、クロロ、フルオロまたはビス(トリフルオロメチル)である置換フェニルであり；R₂は炭素原子数1-3のアルキルまたはアルコキシ基である。

数1～3のアルキルであり；XはOまたはC=Oであり；A¹はOまたはSであり；R¹はCHである)の化合物またはこれらの薬学上許容される塩、(2)

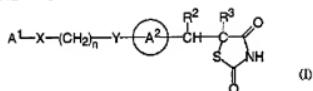
特に、式I中、点線が非結合を表す(1)記載の化合物、(3)特に、R¹がメチルであり、XがOであり、そしてA¹がOである(2)記載の化合物、(4)特に、R¹がフェニルである(3)記載の化合物、(5)

特に、R¹が2-ナフチルである(3)記載の化合物、(6)特に、R¹が3、5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである(3)記載の化合物、(7)特に、式I中、点線が非結合を表す(1)記載の化合物、(8)特に、R¹がメチルであり、そしてA¹がOである(7)記載の化合物、(9)特に、R¹がフェニルであり、そしてBがCHである(8)記載の化合物、(10)特に、R¹がp-トリルであり、そしてBがCHである(8)記載の化合物、(11)特に、R¹がクロヘキシルであり、そしてBがCHである(8)記載の化合物、(12)特に、R¹がm-トリルであり、そしてBがCHである(8)記載の化合物、(13)特に、R¹がフェニルであり、そしてBがNである(8)記載の化合物、(14)特に、R¹がβ-ナフチルであり、そしてBがCHである(8)記載の化合物、が記載されている。

【0073】(V)米国特許5132317(=特開平3-90071号)には(1)式(I)：

【0074】

【化60】

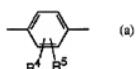


【0075】の化合物、またはその互変異性体形、および／もしくはその製薬上許容される塩、および／もしくはその製薬上許容される溶媒和化合物において、A¹が置換または非置換アリール基を表し、A²が合計5個までの置換基を有するベンゼン環を表し、XはO、SまたはNR¹ [R¹はハロゲン原子、アルキル基、アシリ

基、アルアルキル基(このアリール基部分は置換または非置換でもよい)]、または置換または非置換アリール基を表し、YはOまたはSを表し、R²は水素を表し、R³は水素、またはアルキル、アルアルキル、またはアリール基を表し、またはR²はR³と一緒にになって結合を表し、nは2～6の範囲の整数を表すことを特徴とする化合物、またはその互変異性体形、および／もしくはその製薬上許容される塩、および／もしくはその製薬上許容される溶媒和化合物、(2)特に、A¹がハロゲン、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、アルコキカルボニル、アルコキカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアルキルカルボニルから選択された5個までの基で任意に置換されたフェニルまたはナフチルを表す(1)記載の化合物、(3)特に、A¹がフェニル基を表す(1)または(2)記載の化合物、(4)特に、R²が水素を表し、R³がアルキル基を表す(1)～(3)のいずれか一つの項記載の化合物、(5)特に、R²とR³はそれぞれ独立して水素を表す(1)～(3)のいずれか一つの項記載の化合物、(6)特に、A¹が式(a)：

【0076】

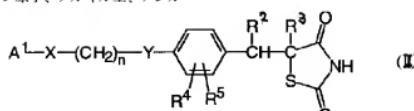
【化61】



【0077】(式中、R⁴とR⁵はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換または非置換アルキル、またはアルコキシを表す)の部分を表す(1)～(5)のいずれか一つの項記載の化合物、(7)特に、R⁴とR⁵はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表す(6)記載の化合物、(8)特に、XがO、そしてYがOである(1)～(7)のいずれか一つの項記載の化合物、(9)特に式(I)】：

【0078】

【化62】

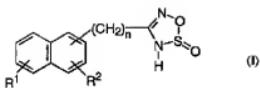


【0079】(式中、A¹、X、Y、R²、R³、nは(1)式(I)に関して定義したものであり、R⁴とR⁵はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換または非置換アルキル、またはアルコキシを表す)(1)記載の化合物、またはその互変異性体形、および／もしくはその製薬上許容される塩、および／もしくはその製薬上許容される溶媒和化合物、が記載されている。

【0080】(VI)米国特許4897405(=特開平2-22272号)には(1)式(I)：

【0081】

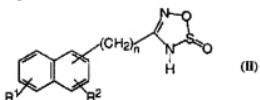
【化63】



【0082】〔式中、R¹ およびR² は独立して水素、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルキル、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルコキシ、ハロゲン、エチニル、ニトリル、メチルチオ、トリフルオロメチル、ビニル、ニトロまたはハロゲン置換ベンジルオキシ；nは0ないし4を意味する〕で示される化合物またはその医薬上許容される塩、(2) 特に、式(I)：

【0083】

【化64】

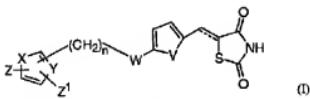


【0084】〔式中、R¹ およびR² は独立して水素、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルキル、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルコキシ、ハロゲン、エチニル、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニルまたはニトロ；nは1または2を意味する〕で示される化合物またはその医薬上許容される塩である(1)記載の化合物、が記載されている。

【0085】(VII) WO 89/08651 (=特開平1-272574号) には(1) 式

【0086】

【化65】



【0087】〔式中、点線は結合または結合なしを示し、Vは-C≡CH-、-N=C≡H-、-CH=N-もしくはSであり、WはCH₂、CHOH、CO、C=NORもしくはCH=CНであり、XはS、O、NR¹、-CH=N-もしくは-N=CH-であり、YはCもしくはNであり、Zは水素、C₁-C₇アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チエニルまたは同一もしくは異なるC₁-ZはCHR、CH₂CH₂、CH=CH、SOCH₂又はSO₂CH₂、CH₂CH=CH、CH=CH₂、OCH₂、SCH₂、-NO/

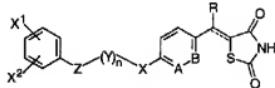
R、R¹、R² 及びR³ は各々独立して水素又はメチルであり；そしてX¹ およびX² は各々独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、ヒド

-C₁-アルキル、トリフルオルメチル、C₁-C₂アルコキシ、フルオロ、クロルもしくはブロモである基により1置換もしくは2置換されたフェニルであり、Z'は水素もしくはC₁-C₃アルキルであり、R及びR¹ はそれぞれ独立して水素もしくはメチルであり、かつnは1、2もしくは3である〕を有する化合物、その医薬上許容し得るカチオン塩または化合物が塩基性窒素を有する場合にはその医薬上許容し得る酸加成、(2) 特に、点線が結合なしを示し、かつWがCOもしくはCHOHである(1)記載の化合物、(3) 特に、Vが-C≡CH-、-C≡H=N-もしくはSであり、かつnが2である(2)記載の化合物、(4) 特に、VがOであり、Yがオキサゾール-4-イル基を形成するNであり、Zが2-チエニル、2-フリル、フェニル、置換フェニルもしくはナフチルであり、かつZ'がラムチユルである(3)記載の化合物、(5) 特に、Vが-C≡H=N-もしくはSであり、かつnが2-フェニルである(4)記載の化合物、(6) 特に、Vが-C≡H=CН-であり、WがCOであり、かつZが2-(2-フリル)、2-フェニル、2-(4-メチルフェニル)もしくは2-(2-ナフチル)である(3)記載の化合物、(7) 特に、XがOもしくはSであり、かつYがオキサゾール-5-イル基、チアゾール-4-イルもしくはチアゾール-5-イル基を形成するNである(3)記載の化合物、(8) 特に、Xが-C≡H=N-であり、かつYがビドリ-2-イル基を形成するCH₂でありか、またはXがOであり、かつYがフル-2-イル基を形成するCH₂である(3)記載の化合物、が記載されている。

【0088】(VIII) 米国特許 5061717、5120754、5223522 (=特開平1-272573号) には(1) 式：

【0089】

【化66】



【0090】〔式中、点線は結合または結合のないことを示し；A及びBは各々独立してCHまたはNであり、但し、A又はBがNであるときにはもう一方はCHであり；XはS、SO、SO₂、CH₂、CHOH又はCO-であり；nは0又は1であり；Y是CHR¹ 又はNR² であり、但し、nが1でYがNR² のときにはX是S O₂ 又はCOであり；

CH=CH₂、OCH₂、SCH₂、

-NO/

ロキシ、メトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ブロモ、クロロ又はフルオロである〕を有する化合物、その製薬上許容し得るカチオン塩；又はA又はBがNのとき

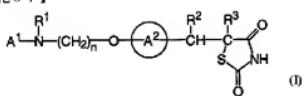
には製薬上許容し得る酸付加塩、(2) 特に、点線が結合のないことを表し、A及びBの各々がCHであり、XがCOであり、nが0であり、Rが水素である(1)記載の化合物、(3) 特に、ZがCH₂-CH₂であり、X²が水素であり、X¹が水素、4-ベンジルオキシ又は4-フェニルである(2)記載の化合物、(4)

特に、X²が水素であり、Zが二重結合についてトランジの幾何配置を有するCH=CHであり、X¹が水素、2-メトキシ、4-ベンジルオキシ又は4-メトキシである(2)記載の化合物、(5) 特に、点線が結合のないことを表し、A及びBの各々がCHであり、XがSであり、nが0であり、ZがCH₂-CH₂であり、X¹およびX²が各々水素であり、Rがメチル又は水素である(1)記載の化合物、(6) 特に、A及びBが各々CHであり、XがSO₂であり、nが0であり、ZがCH₂-CH₂であり、R、X¹およびX²が各々水素である(1)記載の化合物、(7) 特に、点線が結合のないことを表し、A及びBが各々CHであり、XがS_O₂であり、nが0であり、ZがCH₂-CH₂であり、R及びX²が各々水素であり、X¹が4-クロロである(1)記載の化合物、が記載されている。

【0091】(IX) 米国特許 5002953、5194443、5232925、5260445(=特開平1-131169号)、(1) 式(I)

【0092】

【化67】



【0093】[式中、A¹は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；R¹は水素原子、アルキル基、アシリル基、アルアキル基(式中、アリール部分は置換されても又は未置換でもよい)又は置換又は未置換のアリール基を表し；R²及びR³はそれぞれ水素を表すか又はR²及びR³は一緒にになって結合を表し；A²は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そしてnは2~6の範囲の整数を表す]の化合物又はその互変異性体形、及び／又はその製薬上許容し得る塩、及び／又はその製薬上許容し得る溶媒和化合物、(2) 特に、A¹は酸素、硫黄又は窒素から選ばれる4個以内のヘテロ原子を環に含む置換又は未置換の单環又は縮合環の芳香族複素環式基を表す(1)記載の化合物、(3) 特に、A¹は式(a)、(b)又は(c)

【0094】

【化68】



(a)



(b)



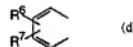
(c)

【0095】[式中、R⁴及びR⁵はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表すか又はR⁴及びR⁵がそれぞれ炭素原子に結合している炭素原子と一緒になってベンゼン環を形成し、しかも一緒にになってR⁴及びR⁵はそれらが結合している炭素原子とR⁶及びR⁷により示される各炭素原子は置換されていても又は未置換でもよく；そして式(a)の部分においてXは酸素又は硫黄を表す]の部分を表す

(1) 又は(2)記載の化合物、(4) 特に、R⁴及びR⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル又は置換又は非置換のフェニル基を表す(3)記載の化合物、(5) 特に、R⁴及びR⁵は一緒にになって式(d)

【0096】

【化69】

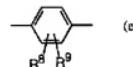


【0097】[式中、R⁶及びR⁷はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す]の部分を表す(3)記載の化合物、(6)

特に、R⁶及びR⁷はともに水素を表す(5)記載の化合物、(7) 特に、A²は式(e)

【0098】

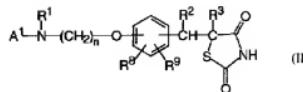
【化70】



【0099】(式中、R⁸及びR⁹はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキルまたはアルコキシを表す)の部分を表す(1)～(6)の何れか一つの項記載の化合物、(8) 特に、R⁸及びR⁹はそれぞれ水素を表す(7)記載の化合物、(9) 特に、式(I)

【0100】

【化71】



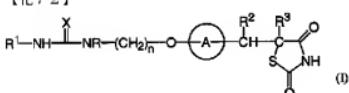
【0101】[式中、A¹、R¹、R²、R³及びnは(1)の式(I)に関して規定した通りであり、R⁸お

よりR⁹は(7)の式(e)に関して規定した通りであるの(1)記載の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物、(10)特に、nは2又は3の整数を表す(1)～(9)の何れか一つの項記載の化合物、(11)特に、R¹はメチル基を表す(1)～(10)の何れか一つの項記載の化合物、(12)特に、5-(4-(2-メチル-2-(ビリジン-2-イル)アミノ)エトキシ)フェニル)メチル)-2、4-チアゾリジン-5-オキド：又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物である(1)記載の化合物、が記載されている。

【0102】(X)米国特許 4918091(=特開昭64-13076号)には、(1)式(1)

【0103】

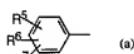
【化72】



【0104】【式中、R¹は水素又はアルキルであり、R¹はアルキル基又は置換もしくは未置換アリール基を示し、R²及びR³は各々水素を示し、又はR²及びR³は一緒に結合を示し、Aは合計で5個以下の置換基を有するベンゼン環を示し、Xは酸素、硫黄又は部分N R⁴(式中、R⁴は水素又はアルキルを示す)を示し、そしてnは2～6の範囲の整数を示す】で表される化合物もしくはその互変異性体、又はその医薬として適当な塩、(2)特に、R¹は式(a)

【0105】

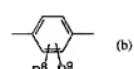
【化73】



【0106】【式中、R⁵、R⁶及びR⁷は各々独立して水素、ハロゲン、又は置換もしくは非置換アルキルもしくはアルコキシを示す】で表される部分を示す(1)記載の化合物、(3)特に、Aは式(b)

【0107】

【化74】



【0108】【式中、R⁸及びR⁹は各々独立して、水素、ハロゲン、又は置換もしくは非置換アルキルもしくはアルコキシを示す】で表される(1)又は(2)記載の化合物、(4)特に、R⁵、R⁶及びR⁷は各々独

立して水素を示す(2)又は(3)記載の化合物。

(5)特に、R⁸及びR⁹は各々独立して水素を示す

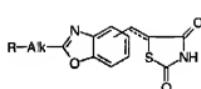
(3)又は(4)記載の化合物。(6)特に、Xは酸素を示す(1)～(5)の何れかに記載の化合物、

(7)特に、nは2を示す(1)～(5)の何れかに記載の化合物、が記載されている。

【0109】(X1)米国特許 4897393、4948900(=特開昭64-56675号=特公平5-5832号)には、(1)一般式

【0110】

【化75】

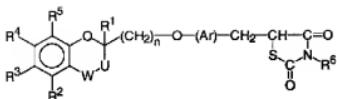


【0111】【但し、Rは置換基を有することもあるフェニル基、ナフチル基、シクロアルキル基または複素環式基、Alkは單結合、低級アルケニレン基、低級アルギニレン基又は置換基を有することもある低級アルキレン基、点線は該当部の結合が二重結合であってもよいことを表す。】で示されるベンゾオキサゾール誘導体又はその塩、(2)特に、Rが低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリハロゲノ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、ハログン原子又はニトロ基、ピロリジノ基、ビペリジノ基、モルホリノ基、ピロリル基及び(低級アルキル)アミノ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基；低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハログン原子又はニトロ基で置換されていてもよいナフチル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基又は低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、シクロアルキル基及びフェニル基から選ばれる1～2個の基で置換されている1、3-チアゾール-4-イル基もしくは1、3-オキサゾール-4-イル基である(1)記載のベンゾオキサゾール誘導体又はその塩、(3)特に、Rが低級アルコキシ基置換フェニル基又はナフチル基であり、Alkが直鎖低級アルキレン基であり、点線部で示される基がメチレン基である(2)記載のベンゾオキサゾール誘導体又はその塩、(4)特に、2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イル(もしくはイリデン)メチル基がベンゾオキサゾール環の5位もしくは6位に結合している(1)、(2)又は(3)記載のベンゾオキサゾール誘導体又はその塩、が記載されている。

【0112】(X11)米国特許 4873255(=特開昭64-38090号)には、(1)一般式

【0113】

【化76】



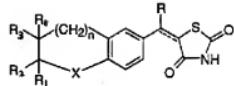
【0114】〔式中、R¹ は水素原子、アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示し、R²、R⁴ およびR⁵ は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、ニトロ基、式-N(R⁷)_n(R⁸) (R⁹) (式中、R⁷ およびR⁸ は同一又は異なる水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基またはアルコキシカルボニル基を示すが、該式中の水素原子をともなって5乃至7員環状アミノ基を形成してもよい。) または式-CON(R⁷)(R⁸) (式中、R⁷ およびR⁸ はアシル置換基を除いてR⁷ 及びR⁸ で示したものと同意義を示す。) を示し、R⁹ は保護されていてもよい水酸基を除いて、R²、R⁴ およびR⁵ で示したものと同意義を示すが、R⁹ が保護されていてもよい水酸基である場合においては、R²、R⁴ 及びR⁵ は少なくともその一つが置換基を有しているアリール基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有しているアルコキシ基、ホルミルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシ基、スルホキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、ニトロ基、式-N(R⁷)_n(R⁸) (R⁹) で示される基 (式中、R⁷ およびR⁸ は前述したものと同意義を示す。)、式-CON(R⁷)(R⁸) (R⁹) で示される基 (式中、R⁷ およびR⁸ は前述したものと同意義を示す。)、R⁹ は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、Ar'は置換基を有していてもよ

い二価の芳香環基又は置換基を有していてもよい二価の複素芳香環基を示し、W'はメチレン基、カルボニル基、式=C-H-OY基 (式中、Yは水素原子又はアシル基を示す。) または式=C=N-OV (式中、Vは水素原子又は水酸基の保護基を示す。) を示すか、あるいは後述するU'と共に二重結合を形成してもよく、U'は単結合又はメチレン基を示すかあるいはW'と共に二重結合を形成するか、W'がカルボニル基又は式=C=O-V基 (式中、Vは前述したものと同意義を示す。) を示すときにはR¹ と共に二重結合を形成してもよく、nは1乃至10の整数を示す。) で表されるチアゾリジン化合物およびその塩、が記載されている。

【0116】(XIII) 米特許 4703052
(=特開昭61-271287号=特公平5-86953号)、(1) 式

【0117】

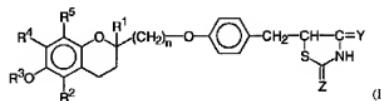
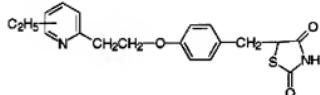
【化77】



【0118】の化合物またはその医薬として適当な陽イオン塩 [式中、破線は單一結合又は非結合を表し、nは0、1又は2で、X1はO、S、S=O、S(-O)=O] で、R1はH、CH₃ 又は₂H₅ であり、R2は別個にはH、C₆-C₇ シクロアルキル、C₆-C₈ メチル置換シクロアルキル、ビリジル、チエニル、フリル、ナフチル、p-ビフェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロビラニル、C₆H₄W₂ [W₂はH、OH、F、Cl、Br、Cl₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ アルコキシ又是C₁～C₄ チオアルキルである] 又はa1k-W₁ [a1kはC₁～C₆ アルキレン、エチリデン又はイソブロピリデンであり、W₁はH、OH、Cl₁～C₄ アルコキシ、C₁～C₄ チオアルキル、ビリジル、フリル、チエニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ナフチル、C₆-C₇ シクロアルキル又はC₆H₄W₂ である] でR₂はH又はCH₃ で、R₃はH、C₁～C₆ アルキル、C₆H₄W₂ 又はベンジルで、R₄はHであり、R₁とR₂が一緒にになっている場合には、それらはC₄～C₆ アルギレンを形成し、R₃とR₄はそれぞれHであり、R₃とR₄が一緒にになっている場合には、それらはC₄～C₆ アルギレンを形成し、R₁とR₂はそれぞれHであり、R₂とR₃が一緒にになっている場合には、それらはC₃～C₄ アルギレンを形成し、R₁とR₄はそれぞれHである]、(2) 特に、RがHで、破線が単結合で、nが0又は1である (1) 記載の化合物、(3) 特に、R₂、R₃ びR₄ がそれぞれHで、R₁がH、シクロヘキシル、C₆H₄W₂ (W₂はH、F、Cl、Br、

r、CH₃、はCH₂Oである)又はa I-k-W₁〔a I-kはC₁～C₄アルキレン、エチリデン又はイソブロピリデンで、W₁はH、OH、C₁～C₄アルコキシ、シクロヘキシル又はC₆H₅W₂である〕である(2)記載の化合物、(4)特に、XがOで、R₁がシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、フルオロベンジル、C₁～C₄アルキル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル又はエトキシカルボニルである(3)記載の化合物、(5)特に、R₁がベンジルである(4)記載の化合物、(6)特に、5-(3,4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-ベンゾピラノン-6-イル)メチル-2,4-チアゾリジンジオン又はそのナトリウム塩である(5)記載の化合物、(7)特に、R₂とR₃が一緒に(C₂H₅)_nを形成し、R₁とR₄がそれぞれHで、XがOである(2)記載の化合物、(8)特に、(a)R₁とR₂が一緒に(C₂H₅)_nを形成し、R₃とR₄がそれぞれHで、XがOであるか、又は(b)R₃とR₄が一緒に(C₂H₅)_nを形成し、R₁とR₂がそれぞれHで、XがOである(2)記載の化合物、(9)特に、nが0で、R₁がH、CH₃又はベンジルで、XがS又はRS(=O)(=O)である(3)記載の化合物、が記載されている。

【0119】(XIV)米国特許 4687777 (=特開昭61-267580号=特公平5-31079号)には、(1)式
【0120】
【化78】

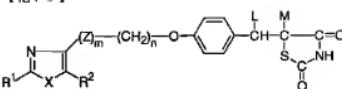


【0127】〔式(I)中、R¹及びR²は同一または異なる水素原子または低級アルキル基を、R³は水素原子、脂肪族低級アシル基、脂環式アシル基、置換基を有していてもよい芳香族アシル基、複素環アシル基、置換基を有していてもよい芳香族脂環アシル基、低級アルコキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基を、R⁴及びR⁵は同一または異なる水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、nは1乃至3の整数を、Yは置換基原子またはイミノ基を、Zは酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を示す。〕で表されるチアゾリジン誘導体及びその薬理上許容される塩、(2)

【0121】で表される化合物またはその薬理学的に許容し得る塩、が記載されている。

【0122】(XV)米国特許 4725610 (=特開昭61-85372号=特公平5-66956号)には(1)一般式

【0123】
【化79】



【0124】〔式中、R¹は水素またはそれぞれ置換されていてもよい炭素水素残基もしくは複素環残基を、R²は水素または水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を、Xは酸素原子または硫黄原子を、Zは水酸化メチレンまたはカルボニルを、mは0または1を、nは1～3の整数を示す。L及びMはそれぞれ水素原子であるか、またはLとMが結合して両者で1個の結合手を形成するものとする。〕で表されるチアゾリジンジオン誘導体またはその塩、が記載されている。

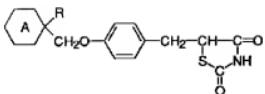
【0125】(XVI)米国特許 4572912 (=特開昭60-511189号=特公平2-31079号)には、(1)一般式

【0126】
【化80】

特に、5-(4-((6-ヒドロキシ-2、5、7、8-テトラメチルクロマニー-2-イル)メトキシ)ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン、が記載されている。

【0128】(XVII)米国特許 4461902 (=特開昭58-118577号=特公平2-57546号)には、(1)一般式

【0129】
【化81】



【0130】〔式中、
【0131】
【化8.2】

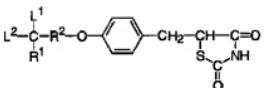


【0132】は環を構成する任意のメチレンに置換基としてオキソ基または水酸基を有するシクロヘキサン環を、Rは水素または低級アルキル基を示す。」で表されるチアゾリジン誘導体、が記載されている。

【0133】(XVIII) 米特許 428720
0、4340605、4438141、4444779
(=特開昭55-22636号=特公昭62-4290
3号)には(1)一般式

【0134】

【化8.3】

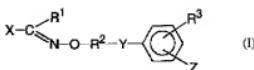


【0135】〔式中、R¹はアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基、フェニル基、窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個有するうちまたは6員の異環基または-N(R³)₂ (R⁴) (但し、R³、R⁴は同一または異なって低級アルキル基を示すか、またはR³とR⁴が直接もしくは窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を介して結合し、R³、R⁴に隣接する窒素原子と共にまたは6員環を形成してもよい)で表される基を示す。R²は結合基または低級アルキレン基を示す。R¹がアルキル基であるときはL¹、L²は同一または異なって低級アルキル基を示すか、またはL¹とL²が結合してアルキレン基を形成してもよい。またR¹がアルキル基でないときはL¹、L²は上記定義の他に水素原子であってもよい〕で表されるチアゾリジン誘導体、(2)特に、5-(4-(2-(5-エチル-1-ビリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)メチル)-2,4-チアゾリジンジオン、が記載されている。

【0136】(XIX) EP 0708098Aには、
(1)一般式

【0137】

【化8.4】



【0138】〔式中、R¹は水素原子または炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示す。〕

【0139】R²は炭素数2ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示す。

【0140】R³は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、同一もしくは異なる各アルキルが供するアルキルアミノ基、炭素数6ないし10個を有するアリール基または炭素数7ないし12個を有するアラルキル基を示す。

【0141】Xは、1ないし3個の置換分を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または1ないし3個の置換分を有していてもよい炭素芳香環基を示す。

【0142】ここに、置換分としては、1)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、2)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル基、3)ヒドロキシ基、4)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のシルオキシ基、5)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、6)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレングリオキシ基、7)炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ基、8)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、9)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、10)ハロゲン原子、11)ニトロ基、12)アミノ基、13)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、14)同一もしくは異なる各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、15)炭素数7ないし12個を有するアラルキル基、16)炭素数6ないし10個を有するアリール基(該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、17)炭

素数6ないし10個を有するアリールオキシ基(該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(18)炭素数6ないし10個を有するアリールチオ基(該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(19)炭素数6ないし10個を有するアリールスルホニル基(該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(20)炭素数6ないし10個を有するアリールスルホニル

アミノ基(該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(21)複素芳香環基、(22)複素芳香環ラキシ基、(23)複素芳香環チオ基、(24)複素芳香環スルホニル基(該素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)を示す。

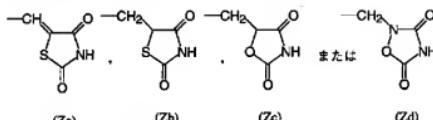
【0143】Yは酸素原子、硫黄原子または基 $>N-R^4$ を示す。

【0144】(式中、 R^4 は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシル基を示す)

Zは基

【0145】

【化85】



(Za)

(Zb)

(Zc)

(Zd)

【0146】を示す。]を有するオキシム誘導体またはその塩。

(2) 特に、 R^1 が水素原子または炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基であり； R^2 が炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基であり； R^3 が水素原子、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし2個を有するアルコキシ基、炭素数1ないし2個を有するアルキルチオ基、ハロゲン原子であり； X が1ないし3個の置換分を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基、または1ないし3個の置換分を有していてもよい空素原子、酸素原子および/または硫黄原子を1ないし3個有する5員ないし10員環(1環または2環からなる)の複素芳香環基を示し、これらの基は該置換分として、(1)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(2)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、(3)ヒドロキシ、

(4)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルオキシ、(5)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、(6)炭素数

1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ、(7)炭素数7ないし12個を有するアラルギルオキシ、(8)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、(9)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、(10)ハロゲン原子、(11)炭素数7ないし12個を有するアラルキル、(12)フェニル(該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(13)フェノキシ(該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(14)フェニルチオ(該フェニルは炭素数1ないし6個を

有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(15)フェニルスルホニル(該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(16)フェニルスルホニアミノ(該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(17)フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルチオ、ビリジルスルホニル、(18)イミダゾリル(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、および/または(19)ビリジルスルホニアミノ(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)を有していてもよく；Yが酸素原子、硫黄原子または基 > N-R⁴(R⁴は水素原子、炭素数1ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイル基を示す)であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-1-メチル基または3、5-ジオキソキサゾリジン-1-メチル基または3、5-ジオキソキサゾリジン-2-メチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、(3)特に、R¹が水素原子または炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基であり；R²が炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基であり；R³が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基、または1ないし3個の置換分を有していてもよい窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を1ないし3個有する5員ないし10員環(1環または2環からなる)の複素芳香環基を示し、これらの基は該置換分として、(1)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(2)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝

鎖状のハロゲン化アルキル、(3)ヒドロキシ、(4)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、(5)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ、(7)炭素数1ないし12個を有するアラキルオキシ、(8)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、(9)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、(10)フッ素原子、堿素原子、臭素原子、(11)炭素数7ないし12個を有するアラルキル、(12)フェニル(該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(13)フェノキシ(該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(14)フェニルチオ(該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(15)フェニルスルホニル(該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(16)フェニルスルホニアミノ(該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、(17)フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルチオ、ビリジルスルホニル、(18)イミダゾリル(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、(19)ビリジルスルホニアミノ(該ビリジルスルホニアミノは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイル基を示す)であり；Oが水素原子、硫黄原子または基 > N-R⁴(R⁴は水素原子、炭素数1ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイル基を示す)であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-1-メチル基または3、5-ジオキソキサゾリジン-1-メチル基または3、5-ジオキソキサゾリジン-2-メチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、(3)特に、R¹が水素原子または炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基であり；R²が炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基であり；R³が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基、または1ないし3個の置換分を有していてもよい窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を1ないし3個有する5員ないし10員環(1環または2環からなる)の複素芳香環基を示し、これらの基は該置換分として、(1)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(2)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝

6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、および／または(19)ビリジルスルホニルアミノ(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)を有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基または2、4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物。

(4) 特にR¹が水素原子または炭素数1ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基であり；R²が炭素数2ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基であり；R³が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ビリジル基、インドリル基、キノリル基またはイソキノリル基であって、該基は置換分として、(1)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(2)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、(3)ヒドロキシ、(4)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、(5)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、(6)メチレンジオキシ、(7)炭素数7ないし12個を有するアラカルキルオキシ、(8)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルオキシ、(9)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、(10)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、

(11)炭素数7ないし12個を有するアラカルキル、(12)フェニル(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(13)フェノキシ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(14)フェニルオキシ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(15)フェニルスルホニル(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(16)フェニルスルホニルアミノ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(17)フルル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルオキシ、ビリジルスルホニル、ビリジルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、フルル、チエニルスルホニルアミノ、N-メチルビリジルスルホニルアミノ、および／または(14)イミダゾリリ(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、を有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物。

(6) 特にR¹が水素原子、メチル基またはエチル基であり；R²がエチレン基、トリメチレン基またはメチルエチレン基であり；R³が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ビリジル基、インドリル基、キノリル基またはイソキノリル基であって、該基は置換分として、(1)炭素数1ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(2)トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、ヒドロキシ、ホルミルオキシ、アセトキシ、(3)炭素数1ないし3個を有する直鎖状も

し6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)を有していてもよく；

Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物。

(5) 特にR¹が水素原子、メチル基またはエチル基であり；R²がエチレン基、トリメチレン基またはメチルエチレン基であり；R³が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ビリジル基、インドリル基、キノリル基またはイソキノリル基であって、該基は置換分として、(1)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(2)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、(3)ヒドロキシ、(4)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、(5)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、(6)メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルメトキシ、(7)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルオキシ、(8)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(9)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、(10)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、

(11)炭素数7ないし12個を有するアラカルキル、(12)フェニル(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(13)フェノキシ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(14)フェニルオキシ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(15)フェニルスルホニル(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(16)フェニルスルホニルアミノ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、(17)フルル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルオキシ、ビリジルスルホニル、ビリジルスルホニルアミノ、N-メチルビリジルスルホニルアミノ、および／または(14)イミダゾリリ(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、を有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物。

しくは分枝鎖状のアルコキシ、(4)メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、(5)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(6)ベンジル、フェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、3、4-メチレンジオキシフェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、N-メチルイミダゾリル、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルチオ、ビリジルスルホニル、ビリジルスルホニルアミノおよび/またはN-メチルビリジルスルホニルアミノを有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、(7)特にR¹が水素原子、メチル基またはエチル基であり；R²がエチレン基であり；R³が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ビリジル基、キノリル基またはイソキノリル基であって、該基は置換分として、メチル、エチル、イソアプロビル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシ、エトキシ、イソアプロボキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、塩素原子、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルチオ、ビリジルスルホニル、ビリジルスルホニルアミノおよび/またはN-メチルビリジルスルホニルアミノを有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物。

(8) 特にR¹がメチル基またはエチル基であり；R²がエチレン基であり；R³が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基であって、該基は置換分として、メチル、ヒドロキシ、アセトキシ、塩素原子、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルチオおよび/またはビリジルスルホニルを有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、(9)特にR¹がメチル基またはエチル基であり；R²がエチレン基であり；R³が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいビリジル基であって、該基は置換分として、メトキシ、エトキシ、イソ

プロボキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノおよび/またはN-メチルフェニルスルホニルアミノを有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、

(9)特に、

- 1) 5-[4-[2-[[[1-(4-ビフェニリル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、
- 2) 5-[4-[2-[[[1-(4-フェニルスルホニルフェニル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、
- 3) 5-[4-[2-[[[1-[4-(2-ビリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン(以下、「化合物A」と称する)、
- 4) 5-[4-[2-[[[1-[4-(3-ビリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、
- 5) 5-[4-[2-[[[1-[4-(4-ビリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、
- 6) 5-[4-[2-[[[1-(2-フェニル-5-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、
- 7) 5-[4-[2-[[[1-(2-メトキシ-5-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、
- 8) 5-[4-[2-[[[1-(2-エトキシ-5-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、
- 9) 5-[4-[2-[[[1-(2-イソプロボキシ-5-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオンまたは10) 5-[4-[2-[[[1-(2-ベンジル-5-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

から選択されたオキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、(XX) E.P. 0 6 7 6 3 9 8 A(=特開平7-3 3 0 7 2 8号)には、5-[4-(5-エトキシ-3-メチルイミダゾ[5,4-b]ビリジン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオンであるアチアゾリジン誘導体またはその塩、が記載されている。

【0147】(XXI)更には、

- 1) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン

—2、4-ジオン、
2) 5-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]アチアゾリジン-2、4-ジオン、または
3) 5-[4-(5-ヒドロキシ-1、4、6、7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]アチアゾリジン-2、4-ジオンから選択されたベンズイミダゾール誘導体またはその塩も、有用である。

【0148】なかでも好適なものは、トログリタゾン、ビオグリタゾン、エングリタゾンおよびBRL-49653である。トログリタゾンは、特公平2-31079号に記載され、その化学名(平面構造式)は、5-(4-(6-ヒドロキシ-2、5、7、8-テトラメチルクロマニ-2-イル)メトキシ)ベンジル)-2、4-チアゾリジンオノンである。ビオグリタゾンは、特公昭62-42903号および特公平5-66956号に記載され、その化学名(平面構造式)は、5-(4-(2-(5-エチルピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)メチル)-2、4-チアゾリジンオノンである。エングリタゾンは、特公平5-86953号に記載され、その化学名(平面構造式)は、5-(3、4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-ペソスピラン-6-イル)メチル-2、4-チアゾリジンオノンである。BRL-49653は、特開平1-31116号に記載され、その化学名(平面構造式)は、5-(4-(2-メチル-2-(ピリジン-2-イル)アミノ)エトキシ)フェニル)メチル)-2、4-チアゾリジンオノンである。化合物AはEP-0708098Aに記載され、その化学名(平面構造式)は、5-[4-[2-[1-[4-(2-ビリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオンである。

【0149】本発明において、好適には

〔2〕 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質が、ラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアルバスタチンから選ばれた〔1〕に記載の使用。

【0150】好適には、

〔3〕 インスリン抵抗性改善性物質が、チアゾリジン化合物、オキサゾリジンオノン化合物およびオキサチアジアゾール化合物から選ばれた〔1〕に記載の使用。

【0151】好適には、

〔4〕 インスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ビオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた〔1〕に記載の使用。

【0152】好適には、

〔5〕 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質が、ラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタ

チン、リバスタチンおよびアルバスタチンから選ばれ、そしてインスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ビオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた〔1〕に記載の使用。

【0153】好適には、

〔6〕 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質がラバスタチンであり、そしてインスリン抵抗性改善性物質がトログリタゾンである〔1〕に記載の使用。

【0154】好適には、

〔7〕 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質が、同時にまたは相前後して投与される〔1〕に記載の使用。

【0155】好適には、

〔8〕 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質が、それらによる動脈硬化症および/または黄色膽の予防および/または治療における相乗的な作用が維持される範囲において、それぞれ別々に投与された〔1〕に記載の使用。

【0156】更に、

〔9〕 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とからなる動脈硬化症および/または黄色膽の予防剤および/または治療剤。

【0157】好適には、

〔10〕 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質が、ラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアルバスタチンから選ばれた〔9〕に記載の予防剤および/または治療剤。

【0158】好適には、

〔11〕 インスリン抵抗性改善性物質が、チアゾリジン化合物、オキサゾリジンオノン化合物およびオキサチアジアゾール化合物から選ばれた〔9〕に記載の予防剤および/または治療剤。

【0159】好適には、

〔12〕 インスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ビオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた〔9〕に記載の予防剤および/または治療剤。

【0160】好適には、

〔13〕 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質が、ラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアルバスタチンから選ばれ、そしてインスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ビオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた〔9〕に記載の予防剤および/または治療剤。

【0161】好適には、

〔14〕 HMG-C₀A還元酵素阻害性物質がラバスタチンであり、そしてインスリン抵抗性改善性物質がトログリタゾンである〔9〕に記載の予防剤および/ま

たは治療剤。

【0162】に関する。

【0163】

【発明の実施の形態】本発明において、HMG-C₀A還元酵素阻害性物質は、1種でまたは2種以上で使用される。また、インスリン抵抗性改善性物質も、1種でまたは2種以上で使用される。本発明によれば、HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とは、それらが併用されることにより各々の単剤とくらべて以下に詳述するとおり相乗的な作用を示す。

興味あることに、かかる相乗的な効果は、必ずしも2系統の物質が同時に体内に存在していなくてもたらざる。すなわち、2系統の物質が同時にある程度以上の血中濃度を示さなくても相乗的な作用が示されるのである。推測によれば、本発明に使用される2系統の物質は、とともに、生体内にとりこまれて受容体に到達すれば、生体内の「スイッチ」を入れる作用を果たし、したがって、投与後の経過時間につれてもはやその血中濃度では作用を示さないように見えても、実際は「スイッチ」はすでにに入っている、一方の系統の物質が有する動脈硬化の予防および/または治療効果が奏される。この状態において、他方の系統の物質が投与されると、その物質が有する動脈硬化の予防および/または治療効果に加えて、先に投与された物質の効果が合わさり、両者の効果が相乗的に示される。もちろん、臨床では両系統の物質が同時に投与されることが便宜であり、それゆえ、HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とは、配合剤の形態で投与ができる。製剤技術上、両化合物を物理的に同時に混合することが好ましくない場合は、それぞれの単剤を同時に投与することもできる。また、前述のとおり、2系統の化合物は同時に投与しなくとも相乗的な効果を奏するので、それぞれの単剤を適当な間隔を置いて相前後して投与することもできる。かかる2系統の物質によりもたらされる相乗的な効果が達成されるのに許容される最大限の2系統化合物の投与間隔は、臨床または動物実験により確認することができる。

【0164】本発明において使用されるHMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の投与ルートは、一般的に経口ルートである。したがって、2系統の化合物は、それぞれ単独で別々の単位投与形態に、または混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。かかる単位投与形態は、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等であり、通常の製剤技術により調製することができる。

【0165】これらのおよびこれらの各種製剤は、常法によって主に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、着色剤、燐味増強剤、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

【0166】例えば、錠剤の形態に形成するに際して

は、担体としてこの分野で從来公知のものを広く使用でき、例えは乳糖、白糖、塗化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、尿酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパンノール、单シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチセルロース、リソ酸カルシウム、ホリビニルヒドロシロールの結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カントン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルベント、脂肪酸エチル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸、糊精末、ポリエチレングリコール等の滑滲剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えは糖衣錠、ゼラチン被包錠、崩溶被錠、フィルムコートイング錠あるいは重錠、多層錠とすることができる。

【0167】丸剤の形態に形成するに際しては、担体としてこの分野で從来公知のものを広く使用でき、例えはぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカントン等の崩壊剤等が例示できる。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてよい。

【0168】上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1-70重量%、好ましくは1-30重量%含まれる量とするのが適当である。

【0169】本発明において使用されるHMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の投与量と投与比率は、個々の物質の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件下により大幅に変化する。たとえば、インスリン抵抗性改善性物質を例に取ると、トログリタゾンとBRIL-49653では、糖尿病モデル動物を用いたイン・ビボの活性は後者が前者よりも約100倍強いので、これら2化合物の投与量は理論的には2桁、実際的にも1桁かそれ以上異なりうる。また、HMG-C₀A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の双方とも、それらの本来的な用途である抗高脂血症剤および糖尿病治療剤としての用量よりも、本発明における動脈硬化症および黄色腫治療の用途の場合はその用量は若干低めであり、またこれら2系統の物質の併用による相乗効果によって、それらの用量はさらに若干低下する。たとえば、プラバスタチンとトログリタゾンとを本発明の目的で使用する場合は、

それらの本来的な用途である抗高脂血症剤および糖尿病治療剤としての用量 (mg 薬量/日) である 5-80 mg やび約 10-1000 mg とくらべて低く、それぞれ約 1-40 mg やび約 1-500 mg であります。【0170】上述のとおり、本発明において使用される HMG-C_oA 還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の用量は大幅に変わりうるが、一般的に言って、それらの用量 (mg 薬量/日) は、それぞれ約 0.01-40 mg やび約 0.05-500 mg であります。

【0171】これら 2 系統の物質の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、一般的に言って、HMG-C_oA 還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の投与量比率は、重量比で、1:200 ないし 200:1 の範囲内にあります。

【0172】本発明において、HMG-C_oA 還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とは、それぞれ上記の投与量を 1 日 1 回、または数回に分割して、それぞれを同時に、または時間と共に別々に、投与される。

【0173】

【実施例】次に、本発明の効果を具体的に実施例で示す。

【0174】【実施例 1】2-3 ヶ月齢の WHHL ウサギ (ワタナベ遺伝性高脂血ウサギ、既出 Bioclim

i c a e t B i o p h y s i c a a c t a 等)、薬剤無投与対照群 (7 匹、以下 A 群)、プラバスタチン単独投与群 (5 匹、以下 B 群)、トログリタゾン単独投与群 (7 匹、以下 C 群) やび両薬剤併用群 (6 匹、以下 D 群) の 4 群に分けた。投与量、投与方法は、プラバスタチンが 50 mg/kg/日 の強制経口投与 (1 日 1 回)、トログリタゾンが 100 mg/kg の混餌投与であり、投与期間は 32 週であった。摂食量は 1 匹あたり 1 日 120 g に制限した。試験開始直前ならびに試験開始後 4、8、12、16、20、24、28 やび 32 週の時点で採血し、能コレステロール値 (mg/dl) を測定し、その消長を調べ、試験開始直前値に対する百分率 (%) を求めた。

【0175】その結果を表 1 に示す。

【0176】また、32 週に被験動物を解剖し、

(i) 全大動脈、胸部大動脈および腹部大動脈における病変面積率 (%) と、(ii) 冠状動脈の狭窄率と、(iii) 指関節の黄色腫発生率 (%) とを調べた。それらの結果を、表 2、表 3 やび表 4 に示す。なお、表 1 やび表 2 における実測値は、平均値 ± 標準誤差で示されている。

【0177】

【表 1】 総コレステロール値 (%)

週	A 群	B 群	C 群	D 群
	(981±25)*	(988±19)	(967±54)	(988±47)
0	100	100	100	100
4	103	87	88	70
8	102	87	89	69
12	98	81	78	66
16	98	81	83	65
20	90	75	72	57
24	83	68	73	59
28	79	68	77	61
32	76	60	76	61

*カッコ内は実測値 (mg/dl)。

【0178】

【表 2】 病変面積率 (%)

	全大動脈	胸部大動脈	腹部大動脈
A 群	65.7±3.9	79.3±5.4	29.9±4.4
B 群	53.8±8.2	64.6±10.4	28.2±8.1
C 群	51.7±7.7	57.9±9.9	27.6±7.0
D 群	41.3±7.7*	44.0±9.5*	21.3±7.3

*: Mann-Whitney U-test による対照群に対する

有意差 ($P < 0.05$)。
 【0179】
 【表3】 冠状動脈の平均狭窄 率 (%)

	n	MLC	MRC	LAD	LCX	RCA	LSP
A群	3	61	79	24	47	13	40
B群	2	71	81	16	34	18	9
C群	3	59	83	11	39	7	31
D群	3	39	81	3	23	1	27

MLC : 左主冠状動脈
 LAD : 左前下行動脈
 RCA : 右冠状動脈
 MRC : 右主冠状動脈
 LCX : 左回旋動脈
 LSP : 中隔動脈。
 (%)

【0180】
 【表4】 指関節の黄色腫発生率

	前足	後足	合計
A群	100 (14/14)	100 (14/14)	100 (28/28)
B群	80 (8/10)	80 (8/10)	80 (16/20)
C群	86 (12/14)	29 (4/14)	57 (16/28)
D群	0 (0/12)	0 (0/12)	0 (0/24)

注：カッコ内は発症足数／総足数。

【0181】上記の「実施例1」から明らかなとおり、投与32週後の血清コレステロール値の変化は、併用群Dとプラバスタチン単剤群Bとの間で明確な相違は認められなかった。これに対して、大動脈の病変面積率（%、病変面積／動脈全体の面積）は、上記のデータに示されるとおり、併用群Dは両單剤群BおよびCとくらべて明確な相乗効果が認められた。また、冠状動脈の狭窄率は左主冠状動脈（MLC）、左前下行動脈（LAD）、左回旋動脈（LCX）および右冠状動脈（RCA）で併用投与効果が認められた。四肢関節部に発症する黄色腫にあっては、併用群Dではまったく発症が認められず、明確な相乗効果が認められた。

【0182】このように、HMG-CoA還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質との併用により、血清コレステロール値が各単剤群とくらべて顯著な差異が認められなかったにもかかわらず、動脈硬化、ことに胸郭大動脈における動脈硬化の進展を相乘的に抑制しえたことは全く意外であり、従来の技術水準からは予測しえなかつたことである。

【0183】「実施例2」動脈病変をほとんど発症していない2-3ヶ月齢の雄性Wistarウサギ（1群6-7匹）に、プラバスタチン5.0 mg/kg、チアゾリジンジオン骨格を持つビオグリタゾン2.0 mg/kgと化合物A 1.0 mg/kgを、単独またはプラバスタチンとビオグリタゾン、プラバスタチンと化合物Aの併用で、8ヶ月間にわたって経口投与した。検体は0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)に懸滴し、対照群には0.5%CMCのみを投与した。

【0184】血清コレステロールは投与開始1ヶ月後よりプラバスタチン単独投与群およびプラバスタチンと他剤との併用群で对照群に比べて低い値を維持し、投与開始32週後（8ヶ月後）では22-34%低下していた。しかし、ビオグリタゾンおよび化合物A 単独投与群では低下は認められなかった。

【0185】表4に大動脈弓部と大動脈全体の病変面積を示す。

【0186】

【表5】

WHHLウサギの動脈硬化に対するHMG-C_oA還元酵素阻害剤と
チアゾリジンジオン誘導体の併用投与の効果
-大動脈病変面積率-

化合物	用量 (ng/kg)	動物 数	大動脈弓	全体
コントロール	0 7		8.2 (100) ±5	5.9 (100) ±5
プラバスタチン	5.0 6		5.9 (72) — # ±1.1	3.5 (70) ±6'
ビオグリタゾン	2.0 7	#	7.2 (88) ±1.0	# 5.4 (108) ±8
化合物A	1.0 7		6.3 (77) ±9	# 3.8 (76) ±8
プラバスタチン +ビオグリタゾン	5.0 6 + 2.0		-4.3 (52) ±2''	3.1 (62) ±4'
プラバスタチン +化合物A	5.0 7 + 1.0		3.3 (40) ±8''	2.6 (52) ±5''

実測値は平均値標準誤差で示す。

【0187】カッコ中の数値はコントロールに対する%を示す。

【0188】*: p<0.05, **: p<0.01、コントロール群に対する有意差が認められる (Mann-Whitney U-test)。

【0189】#: p<0.05、二群間の有意差が認められる (Mann-Whitney U-test)。

【0190】単独投与群の病変面積率は対照群に比べ70-108%であり、プラバスタチン投与群の大動脈全体でのみ病変の進展抑制が認められたが、その他

では有意差は見られなかった。それに対して、プラバスタチンとビオグリタゾン併用投与群、プラバスタチンと化合物A併用投与群では、大動脈弓部および全体で病変面積率が対照群に比べ40-62%であり、いずれも有意差が認められた。

【0191】次に、表6に大動脈弓部と全体での病変の平均内膜肥厚度を示す。

【0192】

【表6】

WHHLウサギの動脈硬化に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤と
チアブリジンジオン誘導体の併用投与の効果
-大動脈内膜肥厚度-

化合物	用量 (mg/kg)	動物 数	大動脈弓	全体
コントロール	0 7	237 (100) ±63	154 (100) ±33	
プラバスタチン	50 6	194 (82) ±42	126 (82) ±22	
ビオグリタゾン	20 7	245 (103) ±37	# 177 (115) ±26	
化合物A	10 7	291 (123) ±51	# 162 (105) ±22	# 118 (77) ±10
プラバスタチン +ビオグリタゾン	50 6 +20	189 (80) ±29		
プラバスタチン +化合物A	50 7 +10	146 (62) ±36	94 (61) ±18	

実測値は平均値±標準誤差(μm)で示す。

【0193】カッコ中の数値はコントロールに対する%を示す。

【0194】#: p<0.05、二群間の有意差が認められる(Mann-Whitney U-test)。

【0195】平均内膜肥厚度は弓部1箇所、胸部及び腹部各2箇所の横断面の血管表面内膜面積を中膜の長さで割った値で示した。単独投与群では、プラバスタチン投与群で平均肥厚度が対照群に比べ8.2%と抑制傾向を示したが、ビオグリタゾンと化合物A投与群では肥厚度の抑制は認められなかった。それに対して併用投与群では、対照群と有意差は認められなかったものの、いずれの群でも単独投与群よりも肥厚度の抑制が認められた。

【0196】次に、大動脈のコレステロール含量を測定した。

【0197】測定方法は大動脈の弓部と胸部+腹部大動脈を中膜と内膜部分をビンセットではぎ採りハサミで細断後、クロロホルム-メタノール(2:1)を加えて脂質を抽出し、クロロホルム層を乾固し、残さをイソプロパノールに溶解し、市販の酵素法による測定キットで総コレステロールと遊離コレステロールを測定した。

【0198】表7に結果を示す。

【0199】

【表7】

WHLウサギ大動脈のコレステロール含量

化合物	用量	動物 (ng/kg) 数	尾部大動脈 (ng/LSPD-1/g組織)			(胸部+腹部) 大動脈 (ng/LSPD-1/g組織)		
			總コレsterol	遊離コレsterol	LDL型コレsterol	總コレsterol	遊離コレsterol	LDL型コレsterol
コントロール	—	7	27.1±3.3(100)	20.6±2.9(100)	6.5±1.4(100)	20.1±2.3(100)	14.8±2.3(100)	5.3±1.7(100)
プラバスタチン	50	6	24.9±5.2(82)	18.6±4.4(90)	6.4±1.1(98)	17.2±1.6(86)	12.5±1.3(84)	4.7±0.7(89)
ビオリタジン	20	7	33.5±4.5(124)	28.9±2.3(131)	6.6±2.7(102)	33.9±7.3(169)	23.4±3.8(158)	10.5±3.8(198)
化合物A	10	7	21.4±0.7(79)	16.9±1.8(62)	4.5±1.3(69)	14.0±1.7(70)	9.2±1.0(62)	4.9±0.9(52)
プラバスタチン	50	6	24.3±2.8(80)	18.0±2.4(87)	6.3±1.8(97)	11.7±2.2(58)*	8.5±1.9(57)	3.2±0.8(60)
ビオリタジン	20	—	—	—	—	—	—	—
プラバスタチン	50	7	18.5±2.6(65)	16.3±2.5(79)	2.2±0.8(34)*	11.7±1.7(58)**	7.8±1.2(53)*	3.9±0.7(74)
+化合物A 10	—	—	—	—	—	—	—	—

実験結果は平均値±標準誤差を示す。

カッコ中の数値はコントロールに対する%を示す。

*: p<0.05, **: p<0.01, 0.2. コントロール群に対する有意差が認められる。

【0200】表7から、特に胸部+腹部大動脈の総コレステロールは、プラバスタチンとビオリタジンおよびプラバスタチンと化合物Aの併用投与群で、単独投与群に比べ明らかに低値を示した。また、遊離コレステロールとエステル型コレステロールに対しては、特に一定方向の結果は得られなかった。この結果は、ほぼ病変面積率と類似していた。

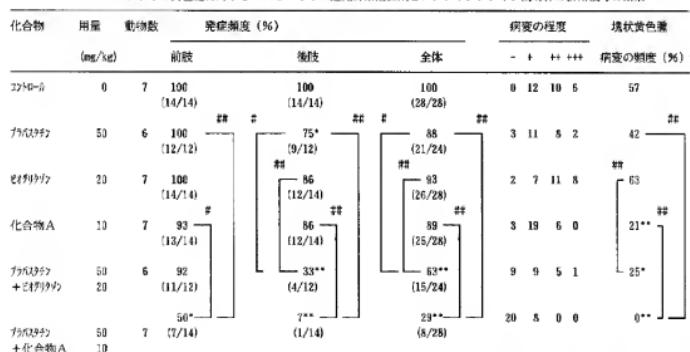
【0201】次に、四肢に発症する黄色腫の発生頻度とその程度を測定した。

【0202】結果を表8に示す。

【0203】

【表8】

WHLウサギの黄色腫に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤とチアゾリジンオノ誘導体の併用投与の効果



黄色腫の程度：（-）病変なし、（+）顆粒状病変が幾微性に認められる、（++）顆粒状病変があるなしに間わらず現状病変が1個認められる、（+++）顆粒状病変があるなしに間わらず現状病変が複数認められる。

カッコ内は発症頭数/総頭数。

a : +または++病変を呈する記述の総記述に対する百分率。

*: p<0.05, **: p<0.01, 0.2. コントロール群に対する有意差が認められる ($\chi^2 - test$)。#: p<0.05, 0.01, ##: p<0.01, 0.1. 2群間の有意差が認められる ($\chi^2 - test$)。

【0204】表8から、まず発症頻度では、前、後足の合計で見ると、対照群が100%であったのに対して単独投与群が88-93%であった。一方、アラバスタチンとビオグリタゾン併用投与群、およびアラバスタチンと化合物Aでは、それぞれ6.3%、2.9%と有意に低い値であった。さらに、黄色腫の発症の程度が++と+++の頻度で見ると、アラバスタチン群で4.2%、ビオグリタゾン群で6.8%であったのに対して、両薬剤の併用群では2.5%（対照群と比べて有意）であり、化合物A群が2.1%に対して、アラバスタチンとの併用群ではまったく認められなかった。

【0205】これらの結果は、HMG-C_oA還元酵素阻害剤のアラバスタチンとチアゾリジンジオン骨格を有するビオグリタゾンおよび化合物Aとの併用投与により、大動脈病変および黄色腫の発症頻度に対して、相乗効果のあることを示した。

【0206】【実施例3】正常ウサギにコレステロール食を投与し動脈病変を惹起させ、正常食に戻すと同時に薬物を投与して、動脈病変の回復に対する薬物の効果を調べる系（追跡試験）で、HMG-C_oA還元酵素阻害剤とチアゾリジンジオン骨格を有する物質の併用効果

を検討した。

【0207】ニュージーランド白色ウサギ（5ヶ月齢、♂）に2%コレステロール食を2ヶ月間投与をしたところ、血清コレステロールは1100-4100mg/dlへ上昇した。これらのウサギを1群3-9匹に分け、正常食に戻すと同時に薬物の経口投与を開始し、2ヶ月間投与した。すなわち、単独投与群はアラバスタチン3mg/kgと5mg/kg、フルバスタチン0.8mg/kgと1.5mg/kg、トログリタゾン1.0mg/kg、化合物A 2.5mg/kgで、併用投与群は、アラバスタチン3mg/kgとトログリタゾン1.0mg/kg、アラバスタチン5mg/kgと化合物A 2.5mg/kg、フルバスタチン0.8mg/kgとトログリタゾン1.0mg/kg、フルバスタチン1.5mg/kgと化合物A 2.5mg/kgである。

【0208】胸部大動脈の病変面積率を表9に示す。

【0209】なお、血清コレステロールはバラツキが大きく群間での差は認められなかった。

【0210】

【表9】

コレステロール負荷NZWウサギの大動脈の動脈硬化病変に対する
HMG-C_oA還元酵素阻害剤とチアゾリジンジオン誘導体の併用
投与の効果

化合物	用量 (mg/kg)	動物数	胸部大動脈病変面積率 (%)
コントロール	0	3	29(100) ±20
アラバスタチン	3	5	30(103) ±12
アラバスタチン	5	5	23(79) ±9
フルバスタチン	0.8	5	27(93) ±9
フルバスタチン	1.5	5	39(134) ±16
トログリタゾン	1.0	6	23(79) ±7
化合物A	2.5	3	27(93) ±7
アラバスタチン +トログリタゾン	3 +1.0	9	19(66) ±5
アラバスタチン +化合物A	5 +2.5	5	9(31) ±5
フルバスタチン +トログリタゾン	0.8 +1.0	7	18(62) ±11
フルバスタチン	1.5	5	18(62)

+ 化合物A

2.5

± 9

実測値は平均値±標準誤差で示す。

【0211】カッコ中の数値はコントロールに対する%を示す。

【0212】対照群と比べ単独投与群では、病変面積率が全く抑制されないか、抑制されても20%程度にすぎなかつたが、併用投与群では、プラバスタチンとトログリタゾン投与群で34%、プラバスタチンと化合物A投与群で69%、フルバスタチンとトログリタゾン投与群で37%、フルバスタチンと化合物A投与群で37%抑制され、明らかな相乗効果が認められた。

【0213】【実施例4】いったん形成された動脈硬化に対する遮断効果をF1bハムスターを用いて検討した。すなわち、F1bハムスター（体重約1.30kg、♂）に0.05%コレステロール食を13週間にわたって投与後、1群2-7匹に群分けし、正常食に換え同時に薬物を4週間投与した。すなわち、プラバスタチンとフルバスタチンはそれぞれ3mg/kg、1.5mg/kgになるように飲水に混ぜ、トログリタゾンは3.0mg/kg、1.00mg/kgになるように餌に混ぜて投

与した。プラバスタチンとトログリタゾンの併用群は、プラバスタチン3mg/kgにトログリタゾンを3.0mg/kgと1.00mg/kgの2群とし、フルバスタチンとトログリタゾンの併用投与群ではそれぞれ1.5mg/kgと3.0mg/kg投与した。動脈病変の評価法としてORO染色面積率を求めた（American Journal of Pathology 113巻 341-358頁（1983年）；J.Ott o et al Lovastatin inhibits diet induced atherosclerosis in F1b Golden Syrian hamsters "Atherosclerosis" 114巻 19-28頁（1995年））。即ち、尾部大動脈にOil red O（ORO）染色を施し、en face標本を作製し、ORO染色陽性面積の総面積に対する百分率としてORO染色面積率を算出した。

【0214】結果を表10に示す。

【0215】なお、血清コレステロールおよびトリグリセリドは対照群と比べて有意差は認められなかった。

【0216】

【表10】

コレステロール負荷F1bハムスターの動脈病変に対するHMG-COA還元酵素阻害剤とチアソリジンオニコイドの併用投与の効果

化合物	用量 (mg/kg)	動物数	ORO染色 面積率 (%)	コントロール に対する%
コントロール	0	5 *	1. 82 ± 0. 44 (100)	
プラバスタチン	3	5	* - 1. 93 ± 0. 33 (106)	
フルバスタチン	1. 5	6	1. 74 ± 0. 49 (96)	
トログリタゾン	3.0	7	1. 99 ± 0. 40 (109)	
トログリタゾン	1.00	7	1. 05 ± 0. 64 (58)	
プラバスタチン	3	5	1. 28 ± 0. 49 (70)	
プラバスタチン + トログリタゾン	3.0			
プラバスタチン + トログリタゾン	3	4	0. 63 ± 0. 08 (35)	
フルバスタチン + トログリタゾン	1.00			
フルバスタチン + トログリタゾン	1. 5	2	0. 73	(40)
フルバスタチン + トログリタゾン	3.0			

実測値は平均値±標準誤差で示す。

【0217】*: p < 0.05、二群間の有意差が認められる（Mann-Whitney U-test）。

【0218】表10から、プラバスタチン、フルバスタチンおよびトログリタゾン 3.0mg/kgの単独投与

群では、対照群に対して ORO 染色面積率の抑制はまったく認められなかったが、トログリタゾン 100 mg/kg 群では 4.2% の抑制を示した。一方、アラバスタチンとトログリタゾン 30 mg/kg、プラバスタチンとトログリタゾン 100 mg/kg の併用投与では、対照群に比べそれぞれ 3.0%、6.5% 抑制し、トログリタゾンに関して用量相関性も認められた。また、フルバスタチンとトログリタゾン 30 mg/kg の併用投与では 6.0% 抑制された。

【0219】以上から、HMG-COA還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の併用投与は動脈病変の進歩に対し、明らかな相乗効果を示した。

【0220】

【参考例】次に、本発明で用いられる新規なインスリン抵抗性改善性物質について、以下に述べる。

【0221】【参考例】

5-【4-(1-メチルベンゼニミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル】チアゾリジン-2,4-ジオン
(a) 4-ニトロフェノキシ酢酸メチル

4-ニトロフェノール 5.6 g、プロモ酢酸メチル 9.0 g、炭酸カリウム 1.00 g およびジメチルホルムアミド 500 ml の混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応終了後、反応混合物よりジメチルホルムアミドを減圧下で留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、ヘキサンを用いて結晶化すると、融点 10.5°C ないし 10.6°C を有する目的化合物 1.9, 4 g が得られた。

【0222】(b) 4-アミニフェノキシ酢酸メチル
4-ニトロフェノキシ酢酸メチル 30.8 g、10% バラジウム-炭素 5.0 g およびメタノール 500 ml の混合物中へ水素ガスを 6 時間導入した。反応終了後、反応混合物より不溶物をろ別し、ろ液を減圧留去すると、Rf 値 = 0.79 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有する目的化合物 2.5, 8 g が得られた。

【0223】(c) 4-(2-ブロモ-2-ブトキカルボニルエチル-1-イル) フェノキシ酢酸メチル

4-アミニフェノキシ酢酸メチル 25.8 g を含むメタノール-アセトン (2:5) 263 ml の溶液に氷冷下で 4.7% 喰化水素酸 9.8 g を滴下し、続いて堿硝酸ナトリウム 12.8 g を含む水溶液 33 ml を滴下した。氷冷下、3.0 分間攪拌した後、反応混合物にアクリル酸チル 1.8, 2 g を加え、氷冷下で 3.0 分間攪拌し、臭化銅 (I) 3.2 g を加え、室温で一夜攪拌した。反応終了後、反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、Rf 値 = 0.46 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; ヘキサン: 醋酸エチル = 5:1) を有する目的化合物 5.1, 7 g が得られた。

酸エチル = 5:1) を有する目的化合物を含む粗生成物 5.1, 7 g が得られた。

【0224】(d) 5-【4-(エトキカルボニルメトキシ)ベンジル】チアゾリジン-2,4-ジオン
4-(2-ブロモ-2-ブトキカルボニルエチル-1-イル) フェノキシ酢酸メチル 10.0 g、チオ尿素 2.2 g およびエタノール 200 ml の混合物を 2, 5 時間加热還流した。次いで、反応混合物に N-塩酸を加え、5 時間加热還流した。反応終了後、反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 2:5) に付して精製すると、融点 10.5°C ないし 10.6°C を有する目的化合物 1.9, 4 g が得られた。

【0225】(e) 5-【4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル】チアゾリジン-2,4-ジオン

N-メチル-1,2-フェニレンジアミン 1.0 g、5-【4-(エトキカルボニルメトキシ)ベンジル】チアゾリジン-2,4-ジオン 3.8 g、濃塩酸 2.0 ml、1,4-ジオキサン 10 ml および水 1.0 ml の混合物を 5 時間、加热還流した。反応混合物より析出した不溶物をろ取し、テトラヒドロフランに溶解した後、これに水を加え、堿硝酸ナトリウムで中和した。得られた溶液に酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-エタノール) に付し、得られた生成物を更にテトラヒドロフランおよび酢酸エチルを用いて 2 回再結晶に付すと、融点 23.0°C ないし 23.1°C を有する目的化合物 1.3 g が得られた。

【0226】【参考例】

5-【4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル】チアゾリジン-2,4-ジオン

(a) 5-メトキシ-2-ニトロアニリン

5-クロロ-2-ニトロアニリン 2.5 g の 1,4-ジオキサン溶液 500 ml にナトリウムメトキシドの 2.8% メタノール溶液 7.0 ml を室温で加え、4 時間加热還流した。反応混合物より、溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:4 → 1:2) に付して精製すると融点 12.4°C ないし 12.8°C を有する目的化合物 1.6, 3 g が得られた。

【0227】(b) N-tert-ブトキカルボニルメトキシ-2-ニトロアニリン

ラーメトキシ-2-ニトロアニリン 1.6 g の無水テトラヒドロフラン溶液 500 ml にジ-tert-ブチルジカボネート 2.5 g、ビリジン 1.5 ml、4-ジメチルアミノピリジン 0.6 g を室温で加え、2時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去し、得られた残液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:10) に付して精製すると、融点 11.2°C ないし 11.4°C を有する目的化合物 1.2, 5 g が得られた。

【0228】(c) N-tert-ブチルキシカルボニル-N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン
水素化ナトリウム (5.5%以上含有) 1.2, 0 g を無水 N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、この懸濁液は氷冷下、N-tert-ブチルキシカルボニル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 4.9, 6 g の無水 N, N-ジメチルホルムアミド溶液 300 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。この混合物にヨウ化メチル 1.7, 2 ml を室温で加え、1 時間攪拌した後、室温で一夜放置した。反応混合物を約 1/5 容量まで濃縮した後、冰水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、融点 1.2°C ないし 1.24°C を有する目的化合物 5.2, 1 g が得られた。

【0229】(d) N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン

N-tert-ブチルキシカルボニル-N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 5.2 g に 4 規定塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 750 ml を室温で加え、2 時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去した後、水および酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウムで中和した。この混合物に、更に酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、融点 10.7°C ないし 11.0°C を有する目的化合物 3.5, 3 g が得られた。

【0230】(e) 5-メトキシ-N-メチル-1, 2-フェニレンジアミン

N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 3.5 g のtert-ブチナール溶液 900 ml と酢酸エチル 1.00 ml の混合液に塩化スズ (II) 二水和物 3.46 g を室温で加え、60°C で 2 時間攪拌した。この混合物に水素化ホウ素ナトリウム 1.1 g を少量ずつ、60°C で約 1 時間かけて加え、60°C で 3 時間攪拌した後、室温で 2 日間放置した。反応混合物を氷水中に加えられた後、炭酸水素ナトリウムで中和した。この混合物に酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤

を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 3:2) に付して精製すると、R_f 値 = 0.18 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) を有する目的化合物 2.1, 9 g が得られた。

【0231】(f) 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン 120 g のアセトン溶液 2, 5 リットルに炭酸セシウム 1.26 g を加え、更にブロモ酢酸メチル 3.6 ml を室温で加え、1 時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液から溶剤を留去し、油状残渣にジエチルエーテル 1 リットルを加え、10 分間超音波振動を与えた。析出してくれる固体をろ取すると、融点 15.8°C ないし 16.2°C を有する目的化合物 1.26, 3 g が得られた。

【0232】(g) 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン 3.44 g を 1, 4-ジオキサン 400 ml に懸濁させた懸濁液に、酢酸 1.700 ml、次いで水 400 ml を室温で加え、80°C で 5 時間攪拌した。反応混合物から溶剤を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2-2:1 → 酢酸エチルのみ) に付して精製すると、融点 10.0°C ないし 10.6°C を有する目的化合物 1.61, 7 g が得られた。

【0233】(h) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-メトキシ-N-メチル-1, 2-フェニレンジアミン 21, 8 g、5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 63, 4 g、1, 4-ジオキサン 250 ml および濃塩酸 7.5 ml の混合液を 60 時間、加热混流した。反応混合物を氷冷した後、析出物をろ取した。この析出物に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 800 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ取して、N, N-ジメチルホルムアミド 1000 ml およびメタノール 200 ml の混合液に溶解し、更に活性炭を加えて脱色した。活性炭をろ去した後、溶剤を約 50 ml まで濃縮した。これにジエチルエーテル 750 ml を加えて室温で 2 日間放置した後、析出物をろ取すると、融点 26.7°C ないし 27.1°C、R_f 値 = 0.68 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 5% エタノール-塩化メチレン溶液) を有する目的化合物 20, 1 g が得られた。

【0234】〔参考例3〕 5-〔4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル〕チアゾリジン-2, 4-ジオン

〔a〕 トリメチルベンゾキノン

トリメチルハイドロキノン 20 g のアセトン 150 ml 溶液に、塩化鉄 (111) 25. 6 g を水 50 ml に懸濁させた懸濁液を室温で加えて 1 時間攪拌し、2 日間放置した。溶剤を約半分まで濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 6）に付して精製すると、R_f 値 = 0. 48（シリカゲル薄層クロマトグラフィー：酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 6）を有する目的化合物 16. 9 g が得られた。

【0235】〔b〕 2, 3, 6-トリメチルベンゾキノン-4-オキシム

トリメチルベンゾキノン 16. 9 g のメタノール溶液 150 ml に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (7. 04 g) の水溶液 30 ml を室温で加えて 2 時間攪拌し、2 日間放置した。反応混合物に水 1000 ml を加えた後、析出物をろ取した。この析出物を酢酸エチル-n-ヘキサン混合液で再結晶して精製すると、融点 188 °C ないし 190 °C を有する目的化合物 11. 2 g が得られた。

【0236】〔c〕 4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン

2, 3, 6-トリメチルベンゾキノン-4-オキシム 36. 15 g と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 880 ml の混合物にハイドロサルファイトナトリウム 15. 2 g を氷冷下で加えた後、室温で 1 時間攪拌し、1 夜放置した。反応混合物を水中に加えて、5 規定塩酸水溶液で pH を 4 乃至 5 に調整した後、炭酸水素ナトリウムで中和した。これを酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶にイソプロピルエーテルを加えてろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄すると、融点 131 °C ないし 134 °C を有する目的化合物 30. 1 g が得られた。

【0237】〔d〕 N-tert-ブロキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン-4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン-2 0 g のテトラヒドロフラン 500 ml 溶液に、室温でトリエチルアミン 22. 0 ml を加え、更にジ-tert-ブロキシカルボネート 34. 6 g を加えて 6 時間攪拌した後、1 夜放置した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶に n-ヘ

キサンを加えて結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄すると、融点 158 °C ないし 161 °C を有する目的化合物 31. 9 g が得られた。

【0238】〔e〕 N-メチル-4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン

無水テトラヒドロフラン 300 ml に水素化アルミニウムリチウム 6. 8 g を懸濁させた懸濁液に、N-tert-ブロキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン 15 g の無水テトラヒドロフラン溶液 200 ml を氷冷下で加えた後、室温で 3 時間攪拌し、2 時間加热還流した。反応混合物に水 1 0 ml とテトラヒドロフラン 30 ml の混合液を氷冷下で滴下し、過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解した。反応混合物を室温で 1. 5 時間攪拌した後、不溶物をセリヤトを用いてろ去了した。この不溶物を酢酸エチルで洗浄し、洗浄液をろ過をあわせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。この溶液より溶剤を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 3）に付して精製すると、融点 120 °C ないし 122 °C を有する目的化合物 5. 1 g が得られた。

【0239】〔f〕 N-tert-ブロキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン

N-メチル-4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン 5. 0 g のテトラヒドロフラン溶液 70 ml にトリエチラミン 5. 0 ml やびジ-tert-ブロキシカルボネート 7. 92 g のテトラヒドロフラン溶液 30 ml を室温で加え、1 時間攪拌した後、1 夜放置した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶に n-ヘキサンを加えて結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄すると、融点 63 °C ないし 166 °C を有する目的化合物 7. 35 g が得られた。

【0240】〔g〕 N-tert-ブロキシカルボニル-N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン

N-tert-ブロキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン 7. 2 g の無水テトラヒドロフラン溶液 1000 ml に、無水トリエチラミン 5. 64 ml やび塩化エセチル 2. 9 ml を室温で加え、1 時間攪拌した後、1 夜放置した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、残液に氷冷した n-ヘキサンを加えて結晶化した。氷冷した n-ヘキサンを加えて結晶をろ取し、氷冷した n-ヘキサンで洗浄すると、融点 103 °C ないし 104 °C を有

する目的化合物6、2.5gが得られた。

【0241】〔h〕 N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン塩酸塩
N-tert-ブロキシカルボニル-N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン 5.45gに、4規定塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 100mLを室温で加え、3時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去して得られた結晶にイソプロピルエーテルを加えて結晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄すると、融点17.2°Cないし17.6°Cを有する目的化合物4.36gが得られた。

【0242】〔i〕 N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチル-6-ニトロアニリン

N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン塩酸塩 4.3gを水浴した濃硝酸に加え、水冷下で10分間攪拌した後、さらに室温で10分間攪拌した。反応混合物を水水に加え、硝酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、残渣にイソプロピルエーテル 50mLおよびn-ヘキサン 50mLを加えて、5分間超音波振動を与えた。不溶の結晶にイソプロピルエーテル: n-ヘキサン(=1:1)混合液を加え、結晶をろ取し、更にイソプロピルエーテル: n-ヘキサン(=1:1)混合液で洗浄すると、融点14.3°Cないし14.6°Cを有する目的化合物2.76gが得られた。

【0243】〔j〕 4-アセトキシ-N-メチル-3, 5, 6-トリメチル-1, 2-フェニレンジアミン

N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチル-6-ニトロアニリン2.65gのエタノール 20mL溶液に、酢酸エチル 20mLおよび酸化白金 0.2gを加え、室温でこの混合物に水素ガスを3.5時間導入し、更に40°Cで3時間導入した。次いで、反応混合物より酸化白金をろ去し、ろ液より溶剤を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)に付して精製すると、融点11.3°Cないし11.6°Cを有する目的化合物1.3gが得られた。

【0244】〔k〕 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン 120gのアセトン溶液 2.5リットルに炭酸セシウム 126gを加え、更にプロモ酢酸メチル 36mLを室温で加え、1時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液から溶剤を留去し、油状残渣にジエチルエーテル1リットルを加え、10分間超音波振動を与えた。析出

してくる固体をろ取すると、融点15.8°Cないし16.2°Cを有する目的化合物 126.3gが得られた。

【0245】〔l〕 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン
 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン 344gを1, 4-ジオキサン 400mLに懸濁させた懸濁液に、酢酸 1700mL、次いで水400mLを室温で加え、80°Cで5時間攪拌した。反応混合物から溶剤を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2>2:1→酢酸エチルのみ)に付して精製すると、融点10.0°Cないし10.6°Cを有する目的化合物 161.7gが得られた。

【0246】〔m〕 5-[4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-エイルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

4-アセトキシ-N-メチル-3, 5, 6-トリメチル-1, 2-フェニレンジアミン 1.0g、5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 2.7g、1, 4-ジオキサン 5mLおよび濃湯酸 25mLの混合物を2日間加热還流した。反応混合物を水水に加えた後、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付して精製し、目的化合物を含むフラクションを分取した。このフラクションより溶剤を留去し、紅色油状物を得た。この油状物にジエチルエーテル 150mLを加え、5分間超音波振動を与え、析出物をろ取した。この析出物をテトラヒドロフラン 300mLに溶解し、溶剤を約10ないし20mLまで濃縮した。これに酢酸エチル 200mLを加えた後、20分間超音波振動を与えると、析出物が生じた。この析出物をろ取すると、融点24.0°Cないし24.4°C、Rf値=0.44(シリカゲル薄層クロマトグラフィー: 酢酸エチル)を有する目的化合物 0.52gが得られた。

【0247】

【製剤例】次に、本発明の製剤について、以下に述べる。

【0248】〔製剤例1〕 プラバスタチンナトリウム 0.5g、トログリタゾン 20g、乳糖 7.8g、クロスボビドン 1.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.2gを混合し、1号カプセルに 300mgづつ充填する。おおよそトログリタゾンの含量は各々5mgおよび200mgである。

【0249】〔製剤例2〕 トログリタゾン 10gおよ

ビホリビニルビロドン 1.0 gをアセトン 50.0 gおよびエタノール 50.0 gの混合溶剤に溶解し、次いでロータリー-エバポレーターで減圧下で有機溶剤を留去し、固形物を得る。得られる固形物を粉碎し、繊維を得る。得られる繊維 1.0 gにプラバスタチンナトリウム 0.25 g、結晶セルロース 2.5 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 2.5 g、乳糖 4.0 gおよびステアリン酸マグネシウム 0.25 gを混合する。次いで、錠剤機を使用し、直径 1.0 mm、重量 3.50 mgの錠剤を得る。得られる錠剤にコーティングパンを使用し、5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を固形分として、1.0 mg相当分の量をスプレーし、コーティング錠を得る。このとき、1錠当たりのプラバスタチンナトリウムおよびトログリタゾンの含量は各々5 mgおよび1.0 mgである。

【0250】〔製剤例3〕プラバスタチンナトリウム 5 g、化合物A 2 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 2.4 gおよび乳糖 86.9 gの混合物に5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 4.0 gを加え、総合物を得る。得られる総合物を 1.0 メッシュ篩で

製粉、乾燥し、1.5 メッシュ篩で篩過により整粒を得る。得られる整粒物 11.9 gにステアリン酸マグネシウム 0.1 gを混合し、錠剤機を用いて直径 6.5 mm、重量 1.20 mgの錠剤を得る。このとき、1錠当たりのプラバスタチンナトリウムおよび化合物Aの含量は各々5 mgおよび2 mgである。

【0251】〔製剤例4〕プラバスタチンナトリウム 5 g、化合物A 1 g、乳糖 13.3 gおよびクロスカルメロースナトリウム 1.0 gおよびラウリル硫酸ナトリウム 1 gを混合し、3号カプセルに 1.50 mgづつ充填する。このとき、1カプセル当たりのプラバスタチンナトリウムおよび化合物Aの含量は各々5 mgおよび1 mgである。

【0252】

【発明の効果】本発明は、HMG-CoA還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上との併用することにより、それぞれの物質の単独使用と比べて顯著な動脈硬化症および/または黄色斑を予防および/または治療する相乗効果を奏した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/425			A 61 K 31/425	
31/44			31/44	
//(A 61 K 45/06				
31:22				
31:425)				
(A 61 K 45/06				
31:365				
31:425)				
(A 61 K 45/06				
31:22				
31:42)				
(A 61 K 45/06				
31:365				
31:42)				
(A 61 K 45/06				
31:22				
31:44)				
(A 61 K 45/06				
31:365				
31:44)				
(A 61 K 45/06				
31:22				
31:41)				
(A 61 K 45/06				
31:365				

(4 6)

特開平9-71540

31:41)